



**Pedro António
Martins Mira
Varandas**

Síntese de 1,2-di-hidropiridinas



**Pedro António
Martins Mira
Varandas**

Síntese de 1,2-di-hidropiridinas

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Química, Especialidade Química Orgânica e Produtos Naturais, realizada sob a orientação científica do Doutor Artur Manuel Soares da Silva, Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro e da Doutora Eduarda Marlene Peixoto da Silva, Investigadora de Pós-Doutoramento do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

ao meu pai...

o júri

presidente

Prof. Doutor Artur Manuel Soares da Silva

professor catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Doutora Ana Margarida Gomes da Silva

investigadora auxiliar do REQUIMTE, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto

Doutora Eduarda Marlene Peixoto da Silva

investigadora de pós-doutoramento do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

agradecimentos

Ao Professor Doutor Artur Silva, orientador deste trabalho, o meu sincero agradecimento pelos preciosos ensinamentos que me transmitiu, pela sua amizade, disponibilidade, e sobretudo pela confiança que depositou em mim.

À Doutora Eduarda Silva, coorientadora deste trabalho, agradeço todos os ensinamentos e inúmeras dicas experimentais que me foi transmitindo ao longo deste trabalho, assim como a sua constante disponibilidade, amizade e a forma incansável como me acompanhou ao longo deste percurso.

Ao Dr. Hilário Tavares, agradeço a disponibilidade que revelou na obtenção dos espectros de RMN.

À minha mãe deixo um agradecimento muito especial pelo conforto, carinho e contínuo incitamento.

À minha irmã Marta, um sincero obrigado pelo incentivo e apoio incondicional que sempre me transmitiu.

Aos meus companheiros de laboratório, com os quais convivi no dia-a-dia, e que proporcionaram um ambiente agradável durante todo o percurso da presente investigação.

Aos meus amigos, em especial ao Nelson e ao Ricardo, sempre solidários e companheiros, e que de uma ou de outra forma participaram nesta importante fase da minha vida.

A todos vós que me acompanharam neste percurso, expresso aqui o meu sincero reconhecimento.

palavras-chave

1,2-di-hidropiridinas, (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas, reações pericíclicas, aza-eletrociclicização 6π , radiação micro-ondas

resumo

As 1,2-di-hidropiridinas têm sido alvo de um crescente interesse ao longo dos últimos anos devido, fundamentalmente, à sua importância e versatilidade como intermediários sintéticos na obtenção de compostos heterocíclicos quirais, para os quais são conhecidas variadas e importantes atividades biológicas.

O trabalho descrito nesta dissertação reporta o estudo da síntese de 1,2-di-hidropiridinas segundo reações pericíclicas de aza-eletrociclicização 6π de iminas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -di-insaturadas, obtidas por reação de condensação de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas com aminas aromáticas primárias.

Na primeira parte desta dissertação apresenta-se uma revisão bibliográfica sobre as propriedades e metodologias de síntese das 1,2-di-hidropiridinas.

Na segunda parte encontram-se descritos os estudos que permitiram a obtenção destes compostos. Dois métodos de síntese das 1,2-di-hidropiridinas foram desenvolvidos. Um método direto de preparação das 1,2-di-hidropiridinas recorrendo a radiação com micro-ondas e um segundo método que recorre à preparação da imina $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -di-insaturada, intermediário fundamental nesta síntese, seguida de preparação da 1,2-di-hidropiridina quer por método clássico, quer por radiação com micro-ondas.

A síntese de 1,2-di-hidropiridinas usando como substrato compostos cetónicos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -di-insaturados foi conseguida, apesar de todas as dificuldades enfrentadas no que se refere à sua instabilidade durante os procedimentos de purificação.

Na caracterização estrutural dos compostos sintetizados recorreu-se a vários estudos de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), os quais incluíram sobretudo o estudo de espectros de ^1H , ^{13}C , e estudos bidimensionais de correlação espectroscópica homo e heteronuclear.

keywords

1,2-dihydropyridines, (*E,E*)-cinnamylideneacetophenones, pericyclic reactions, 6 π -azaelectrocyclization, microwave radiation

abstract

1,2-Dihydropyridines have been the subject of increasing interest over the last years, mainly due to its importance and versatility as synthetic intermediates in obtaining chiral heterocyclic compounds, which are known for various important biological activities.

The work described in this thesis, reports the synthetic studies of 1,2-dihydropyridines based on pericyclic reactions of 6 π -azaelectrocyclization involving $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -diunsaturated imines, obtained by condensation of (*E,E*)-cinnamylideneacetophenones with primary aromatic amines.

In the first part of this work, we present a bibliographic review concerning the properties and synthetic methodologies of 1,2-dihydropyridines. In the second part, we describe the studies that made possible to obtain these compounds. Two methods of synthesis of 1,2-dihydropyridines were developed. One direct method for the preparation of 1,2-dihydropyridines by microwave radiation, and a second one which relies on the preparation of the $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -diunsaturated imine, an essential intermediate in this synthesis, followed by the preparation of the 1,2-dihydropyridine by both, the classic method or under microwave radiation.

The synthesis of 1,2-dihydropyridines using as substrate $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -diunsaturated carbonyl compounds was achieved, despite all the difficulties faced in what refers to its instability during the purifying procedures.

All synthesized compounds were characterized recurring to exhaustive nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopic studies. The NMR methods used included ^1H , ^{13}C , two dimensional homonuclear (COSY) and heteronuclear correlation spectroscopy.

Abreviaturas

Bn	Benzilo
cod	Ciclo-octa-1,5-dieno
COSY	Correlação espectroscópica homonuclear, bidimensional, em RMN
coe	<i>cis</i> -Ciclo-octeno
Cy	Ciclo-hexilo
d	Dupleto
DA	Diels-Alder
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo dupleto de dupletos
DIEA	<i>N,N</i> -Di-isopropiletilamina
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
<i>ee</i>	Excesso enantiomérico
equiv.	Equivalente(s) molar(es)
EWG	<i>Electron withdrawing group</i> (grupo sacador de elétrons)
Fc	Ferroceno
h	Horas
HMBC	Correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, bidimensional, em RMN (deteção inversa)
HSQC	Correlação espectroscópica heteronuclear bidimensional, em RMN (deteção inversa)
<i>J</i>	Constante de acoplamento (em Hz)
K-10 Clay	Argila montmorilonita K-10
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de potássio
LA	Ácido de Lewis
LP	Perclorato de lítio
m	Múltiplo
min.	Minutos
MW	Micro-ondas
NAD ⁺	Nicotinamida adenina dinucleótido

NADH	Forma reduzida da nicotinamida adenina dinucleótido
NOE	Efeito nuclear de <i>Overhauser</i>
NOESY	Correlação espectroscópica de efeito nuclear de <i>Overhauser</i>
OMe	Metoxilo
pin	Pinacolato
Ph	Fenilo
ppm	Partes por milhão
py	Piridina
RMN	Ressonância magnética nuclear
RMN de ^{13}C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN de ^1H	Ressonância magnética nuclear de próton
s	Singuleto
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TCAA	Anidrido tricloroacético
THF	Tetra-hidrofurano
TLC	<i>Thin layer chromatography</i> (cromatografia em camada fina)
TFA	Ácido trifluoroacético
TMS	Tetrametilsilano
TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
δ	Desvio químico em ppm
Δ	Aquecimento

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	v
Abreviaturas	vii
Índice	ix
1. Introdução	1
1.1. Di-hidropiridinas	1
1.1.1. Isoquinuclidinas	3
1.2. Síntese de 1,2-di-hidropiridinas	5
1.2.1. Reações de condensação	5
1.2.2. Redução de piridinas e sais de piridínio	6
1.2.3. Adição nucleofílica a piridinas e sais de piridínio	9
1.2.4. Reações pericíclicas	16
1.2.5. Outras transformações	25
1.3. Catálise assimétrica	27
1.4. Objetivos	27
2. Estudo da síntese de 1,2-di-hidropiridinas partindo de (<i>E,E</i>)- cinamilidenoacetofenonas	29
2.1. Síntese de ceto-iminas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -di-insaturadas	32
2.1.1. Caracterização estrutural da (<i>E,E</i>)-1,5-difenil- <i>N</i> -(4-metoxifenil)-penta-2,4-dien-1- imina 143	41
2.2. Síntese de 1,2-di-hidropiridinas via eletrociclicização de iminas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -di- insaturadas	48
2.2.1. Caracterização estrutural da 2,6-difenil-1-(4-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridina 153	61
2.3. Síntese enantiosseletiva de 1,2-di-hidropiridinas	65
2.4. Síntese de derivados de quinolina	67
2.4.1. Caracterização estrutural da 2-fenil-6-metoxiquinolina 151	68
3. Considerações finais	73
3.1. Conclusões	73
3.2. Trabalhos futuros	73
4. Procedimento experimental	75
4.1. Reagentes, solventes e equipamentos utilizados	75
4.2. Síntese dos reagentes de partida	76
4.2.1. Procedimento geral para síntese de (<i>E,E</i>)-cinamilidenoacetofenonas	76
4.3. Síntese de iminas	78

4.3.1. Procedimento geral para síntese de ceto-iminas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -di-insaturadas.....	78
4.4. Síntese de 1,2-di-hidropiridinas	79
4.4.1. Procedimento geral para síntese de 1,2-di-hidropiridinas via método de aquecimento clássico	79
4.4.2. Procedimento geral para síntese de 1,2-di-hidropiridinas via radiação com micro-ondas (MW)	79
4.5. Síntese de 2-fenil-6-metoxiquinolona	80
5. Referências	83

1. Introdução

1.1. Di-hidropiridinas

O estudo das di-hidropiridinas iniciou-se em 1882, quando Hantzsch desvendou a primeira síntese destes compostos,¹ à qual foi atribuída o seu nome.

Mais tarde, descobriu-se a presença destas estruturas na molécula da NADH (forma reduzida da nicotinamida adenina dinucleótido, Figura 1), pelo que um dos marcos importantes no desenvolvimento da síntese destes compostos foi o seu isolamento e a descoberta do seu papel como um cofator redutor, assim como a aplicação das di-hidropiridinas de Hantzsch como anti-hipertensivos.²

Nesta altura, a investigação focou-se nesta importante molécula, sobretudo nos aspetos sintéticos destes sistemas heterocíclicos, nomeadamente no que diz respeito aos produtos naturais e agentes bioativos.

Nos dias de hoje sabe-se que a nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺) é um dos mais importantes agentes oxidantes a nível biológico, sendo o NADH (Figura 1) a sua forma reduzida.³

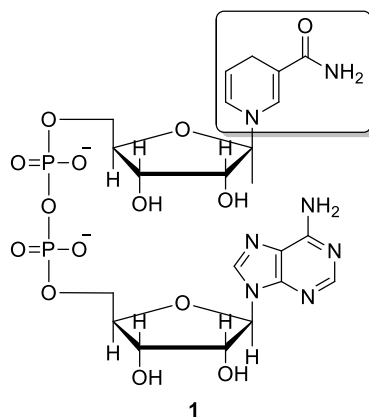


Figura 1. NADH, forma reduzida da nicotinamida adenina dinucleótido.⁴

Este interesse acrescido na preparação e estudos da molécula de NADH levou a que, nos anos seguintes, fossem desenvolvidos novos métodos de síntese de di-hidropiridinas, recorrendo à introdução de algumas modificações à síntese de Hantzsch.

As di-hidropiridinas representam um grupo de pequenos compostos orgânicos baseados num núcleo de piridina. Em teoria, poderão existir 5 formas isoméricas de di-hidropiridinas (Figura 2), no entanto, as mais comuns apresentam-se na forma de 1,2-di-hidro **2** ou 1,4-di-hidropiridina **3**. A razão para este facto poderá ter na sua

origem, o envolvimento do par de elétrons não-ligantes do nitrogénio no sistema de elétrons π da molécula correspondente.⁵

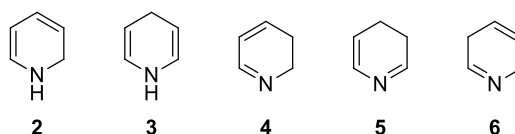


Figura 2. Formas isoméricas possíveis das di-hidropiridinas.⁵

É muito frequente encontrar átomos de nitrogénio associados a sistemas heterocíclicos presentes em fármacos ou em moléculas de sistemas biológicos. A estrutura das 1,4-di-hidropiridinas é uma das mais versáteis neste contexto, já que esta tem sido encontrada como fragmento central em diversos fármacos.⁶

As 1,4-di-hidropiridinas apresentam uma ampla variedade de propriedades farmacológicas.⁷ Estas moléculas têm a capacidade de se ligar aos canais de cálcio, atuando de forma multifuncional perante inúmeras atividades cardiovasculares, como por exemplo como agentes na vasodilatação, broncodilatação, proteção hepática e são ainda usados na prevenção de aterosclerose, diabetes e tumores.⁷ As 1,4-di-hidropiridinas têm, por isso, sido utilizadas em diversas aplicações médicas.

É assim evidente que a nova geração de derivados de di-hidropiridinas representa uma importante fonte de candidatos a medicamentos valiosos e com notável potencial.^{7,8}

Num contexto laboratorial, as di-hidropiridinas têm sido reconhecidas como intermediários sintéticos bastante versáteis, já que permitem um fácil acesso a uma enorme variedade de compostos heterocíclicos *N*-substituídos, como por exemplo as piperidinas e as piridinas.

As 1,4-di-hidropiridinas têm sido as mais estudadas até à atualidade, e têm-lhes sido atribuídas uma série de novas funções farmacológicas nos últimos anos. Em contrapartida, as 1,2-di-hidropiridinas têm sido alvo de pouca atenção, mas não porque tenham um menor potencial, pelo contrário. Estas estruturas funcionam como precursores na síntese de moléculas do tipo iboga (Figura 3), como por exemplo as isoquinuclidinas, estruturas policíclicas participantes em inúmeras funções de caráter biológico.⁹ No entanto, as metodologias de síntese mais comuns de 1,2-di-hidropiridinas têm-se limitado a adições nucleofílicas a sais de *N*-alquil- e *N*-acil-piridínio que, quando assimétricos, levam geralmente a misturas indesejadas.¹⁰

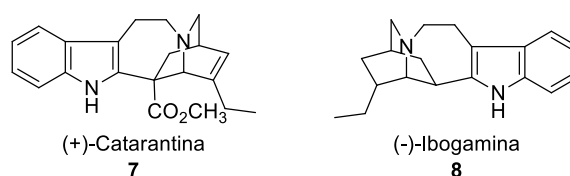


Figura 3. Alcalóides do tipo iboga.¹¹

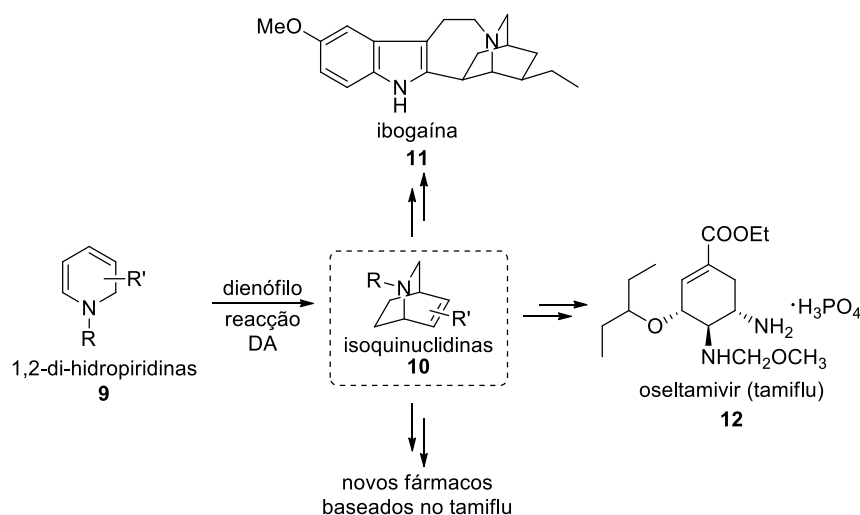
Têm surgido algumas estratégias para colmatar estas limitações, no entanto, dada a escassez de metodologias para a síntese regioselectiva de 1,2-di-hidropiridinas funcionalizadas, a sua potencialidade continua ainda largamente inexplorada.¹²

1.1.1. Isoquinuclidinas

A estrutura dos 2-azabicyclo[2.2.2]octanos (isoquinuclidinas) encontra-se presente numa larga variedade de produtos naturais, particularmente na família de alcalóides do tipo iboga,¹³ como é o caso da ibogamina **8**, ou mesmo da catarantina **7** (Figura 3), que desempenha funções biogénéticas, assim como de precursor sintético de alcalóides antitumorais. Já a ibogaína **11** (Esquema 1), é usada como medicamento contra a dependência de álcool.¹¹

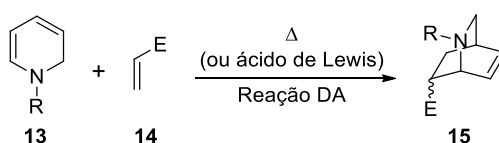
As isoquinuclidinas são também valiosos intermediários sintéticos de importantes fármacos, nomeadamente o fosfato de oseltamivir (tamiflu) **12**, largamente usado à escala mundial, no combate do vírus influenza dos tipos A e B.¹⁴ De facto, a presença de um sistema de anéis característico das isoquinuclidinas numa molécula é frequentemente associado a propriedades farmacológicas significativas.¹⁵

Recentemente confirmou-se o aparecimento de um novo vírus resistente ao tamiflu e, como tal, urge promover a síntese de novos fármacos com base na sua estrutura, por forma a desenvolver meios de combate a tais situações. É, por isso, importante estabelecer estratégias de síntese que nos permitam obter isoquinuclidinas quirais que possam ser convertidas em fármacos de combate a novas estirpes do vírus influenza (Esquema 1).¹⁴



Esquema 1. Importância das isoquinuclidinas.¹⁴

Existem já algumas metodologias de síntese de isoquinuclidinas descritas na literatura,⁹ sendo que o método mais promissor e mais utilizado até então consiste em reações de Diels-Alder (DA) entre 1,2-di-hidropiridinas e olefinas (Esquema 2).¹⁶



Esquema 2. Reação Diels-Alder entre 1,2-di-hidropiridinas e dienófilos.¹³

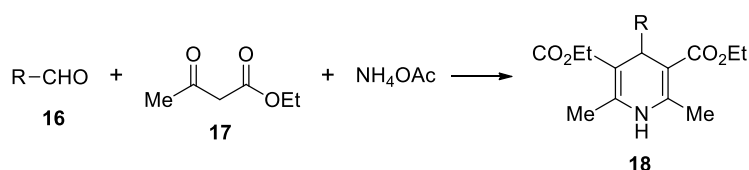
Dada a necessidade, num contexto biológico, de sintetizar estas moléculas de forma estereosseletiva, as estratégias passam pela versão assimétrica da reação de DA de 1,2-di-hidropiridinas com dienófilos, recorrendo ao uso de organocatalisadores.¹⁴ Esta é já uma metodologia bem estabelecida para a síntese deste sistema cíclico quiral. Em todo o caso, apenas alguns exemplos empregando catalisadores organometálicos ou organocatalisadores se encontram descritos,^{11,13,14,17} sendo sobretudo versões diastereosseletivas em que o dieno ou dienófilo possuem um auxiliar quiral.^{17a}

Neste contexto, e no intuito deste trabalho, será dado destaque às estratégias de síntese de 1,2-di-hidropiridinas.

1.2. Síntese de 1,2-di-hidropiridinas

1.2.1. Reações de condensação

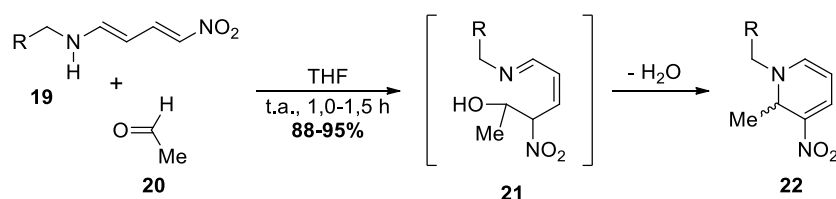
A primeira síntese de di-hidropiridinas foi proposta por Hantzsch em 1882 e permitiu a preparação destes derivados por condensação de um aldeído com dois equivalentes de um β -cetoéster na presença de acetato de amônio.^{1,5,18} Esta reação é geralmente promovida por aquecimento e usando um álcool como solvente, dando origem aos respectivos produtos com bons rendimentos.



Esquema 3. Síntese de di-hidropiridinas proposta por Hantzsch.^{1,5,18}

Recentemente, Cao *et al.*,¹⁹ partindo dos reagentes utilizados na reação de Hantzsch (benzaldeído, acetoacetato de etilo e acetato de amônio a 80 °C), na ausência de solvente e catalisador, obtiveram como produtos as 1,2-di-hidropiridinas correspondentes, contrariamente ao que seria esperado segundo a reação de Hantzsch que leva à formação de 1,4-di-hidropiridinas.

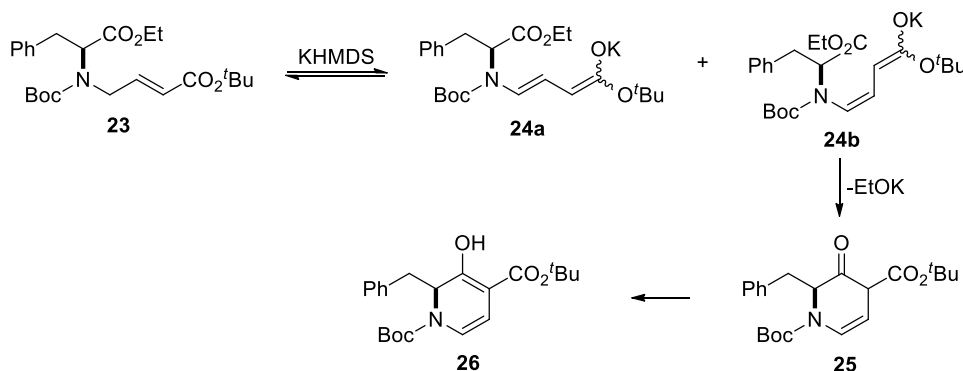
Koike *et al.*²⁰ descreveram um novo método de síntese de 2-metil-3-nitro-1,2-di-hidropiridinas **22** por reações de condensação de *sec*-nitrodienaminas **19** com acetaldeído, seguidas de ciclização intramolecular^{20,21} (Esquema 4) com rendimentos elevados (88 a 95%).



Esquema 4. Síntese de 1,2-di-hidropiridinas por condensação de *sec*-nitrodienaminas **19** com acetaldeído **20**.²⁰

Kawabata *et al.*²² apresentou uma reação de condensação de Dieckmann de α -aminoácidos para preparar 1,2-di-hidropiridinas quirais **26**, com substituintes nas posições 2, 3 e 4 (Esquema 5). O tratamento do precursor **23** com 2,2 equiv. de KHMDS levou à obtenção da 1,2-di-hidropiridina **26** com um rendimento de 83%. Os

enaminoenolatos **24a** e **24b** serão gerados pela remoção do próton γ do éster α,β -insaturado **23**, sendo a geometria *Z* do enaminoenolato indispensável à ciclização de Dieckmann para a obtenção do intermediário **25**. Tendo em conta a formação seletiva do enolato *Z* **24b** ser pouco provável, este facto foi justificado com o equilíbrio entre (**24a**+**24b**) e **23** segundo um passo de protonação/desprotonação. Os autores afirmaram ainda não ser possível a determinação do excesso enantiomérico da 1,2-di-hidropiridina obtida devido ao seu carácter lábil.

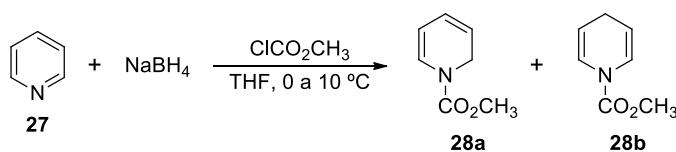


Esquema 5. Obtenção de 1,2-di-hidropiridinas quirais com substituintes nas posições 2,3 e 4.²²

1.2.2. Redução de piridinas e sais de piridínio

A redução de piridinas e de sais de piridínio leva normalmente à obtenção de misturas contendo ambas as 1,2- e as 1,4-di-hidropiridinas.

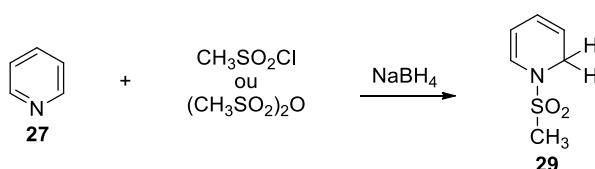
Em 1972, Fowler²³ descreveu a síntese de *N*-carbometoxi-1,2- **28a** e -1,4-di-hidropiridinas **28b**, por tratamento de uma mistura de piridina e boro-hidreto de sódio com cloroformato de metilo (Esquema 6). O autor descreveu a obtenção de uma mistura de di-hidropiridinas, contendo cerca de 35-40% do isómero 1,4-, quando mantida a reação abaixo de 10 °C em THF. Fowler citou ainda a possibilidade de reduzir substancialmente a quantidade do isómero 1,4- para 2-4%, promovendo a mesma reação, mas desta feita usando metanol como solvente, e mantendo a temperatura a -70 °C.²³



Esquema 6. Síntese de di-hidropiridinas proposta por Fowler.²³

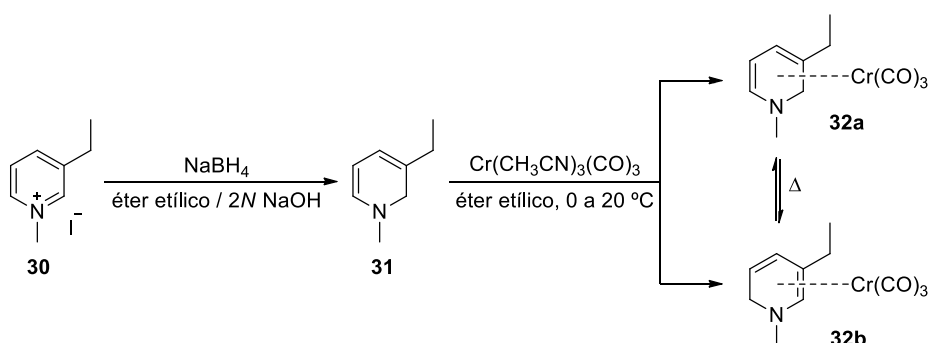
Eisner *et al.*,²⁴ estudaram a influência do solvente na redução de piridinas 3,5-di-substituídas com boro-hidreto de sódio, não encontrando qualquer relação com as respectivas polaridades. No entanto, quando se usou piridina como solvente, a reação originou um rendimento superior. Os autores constataram ainda a influência do uso de diferentes hidretos metálicos na regiosseletividade da reação, conseguindo promover a síntese das 1,4-di-hidropiridinas com recurso a cianoboro-hidreto de sódio, e das 1,2-di-hidropiridinas com diborano.

Knaus e colaboradores,²⁵ no seguimento dos estudos descritos por Fowler, investigaram a síntese de *N*-sulfonildi-hidropiridinas por redução de sais de *N*-sulfonilpiridínio, conseguindo criar condições para a preparação da 1,2-di-hidropiridina **29** como único produto (Esquema 7), obtendo rendimentos de 32% e 37% usando cloreto de metanossulfonilo ou anidrido metanossulfónico, respetivamente.



Esquema 7. Obtenção da 1,2-di-hidropiridina **29** como único produto proposta por Knaus *et al.*²⁵

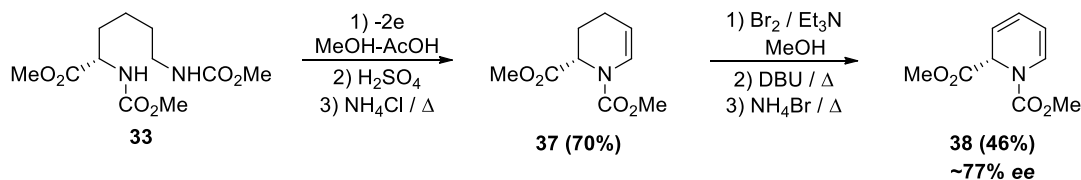
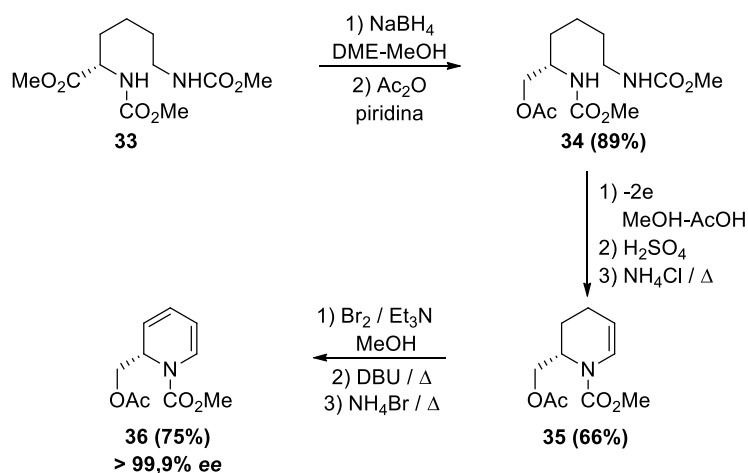
Kutney *et al.*²⁶ descreveram uma reação de redução controlada de iodeto de *N*-metil-3-etilpiridínio **30** com obtenção da 1,2-di-hidropiridina correspondente **31** e posterior estabilização, por complexação com triacetonitrilotricarbonilcromo (Esquema 8).



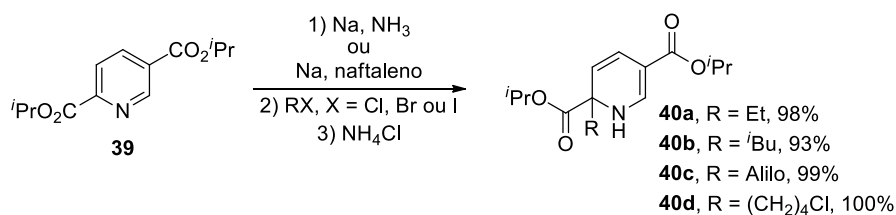
Esquema 8. Síntese e estabilização das 1,2-di-hidropiridinas **32a** e **32b** proposta por Kutney *et al.*²⁶

Matsumura e coautores¹⁶ publicaram um trabalho no qual é descrita a síntese da (2*S*)-acetoximetil-1-metoxycarbonil-1,2-di-hidropiridina **36** enantiomericamente pura, segundo a reação apresentada no Esquema 9. Esta reação consistiu na redução de um derivado de L-lisina **33** (Esquema 9) com boro-hidreto de sódio, seguida de acetilação,

obtendo-se o acetato do composto diaminado **34**, em 89% de rendimento. Posterior oxidação eletroquímica em metanol-AcOH e subsequente ciclização em meio ácido do produto *orto*-metoxilado, com remoção de metanol, promoveu a síntese do derivado de 1,2,3,4-tetra-hidropiridina **35**. Seguidamente, a β -bromo- α -metoxilação do produto formado **35**, desidrobrominação com DBU e remoção do metanol, originou a di-hidropiridina **36** com um excesso enantiomérico (*ee*) superior a 99,9%. Contudo, esta metodologia não se mostrou versátil já que, quando aplicada a outro composto similar, nas mesmas condições, o *ee* obtido foi de 77% (Esquema 10).



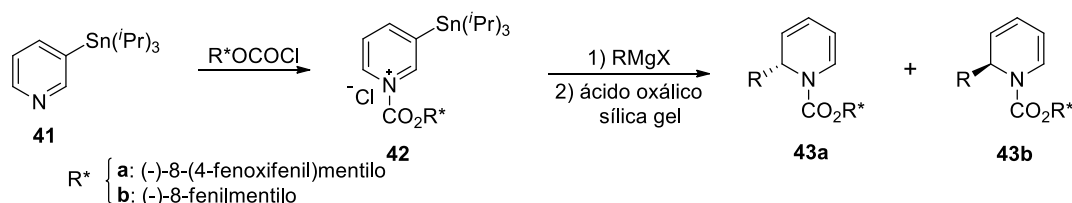
Piridinas deficientes em elétrons **39** podem sofrer reduções de Birch para dar origem a di-aniões que podem ser seletivamente alquilados para preparação de 1,2-di-hidropiridinas α -substituídas **40** com rendimentos elevados (78 a 100%).²⁷



1.2.3. Adição nucleofílica a piridinas e sais de piridínio

Também a adição de nucleófilos a piridinas e sais de piridínio leva à obtenção de misturas contendo 1,2- e 1,4-di-hidropiridinas. Há procedimentos descritos na literatura para obtenção regioselectiva de 1,2-di-hidropiridinas,²⁸ alguns dos quais serão aqui discutidos.

É sabido que os substituintes *N*-acilo estabilizam as di-hidropiridinas²³ e, como tal, têm sido utilizados nestes sistemas por forma a permitir a sua manipulação química. Comins *et al.*^{28d} descreveram uma das primeiras sínteses assimétricas de 1,2-di-hidropiridinas procedendo à adição de um reagente de Grignard a um sal de acilpiridínio quiral **42** (Esquema 12). A eficiência desta síntese deve-se ao recurso a um grupo volumoso na posição C-3 do sal de piridínio, que promove o impedimento estérico a uma das faces, sendo determinante na diastereosseletividade. O grupo tri-isopropil-estânio funcionou de forma eficaz, bloqueando o ataque do reagente de Grignard nas posições C-2 e C-4, sendo depois facilmente removido com ácido oxálico. Estas adições proporcionaram diastereosseletividades de 76 a 92% (Tabela 1).



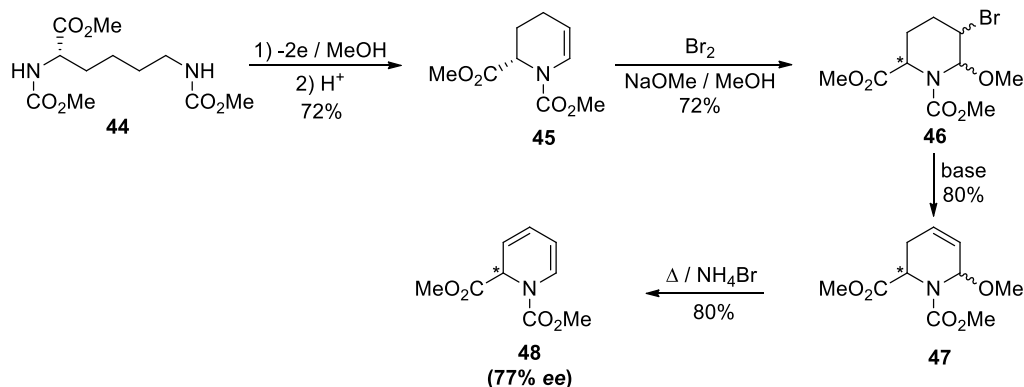
Esquema 12. Síntese assimétrica de 1-acil-2-alkil-1,2-di-hidropiridinas **43**.^{28d}

Tabela 1. Síntese de 1-acil-2-alkil-1,2-di-hidropiridinas **43a**.^{28d}

Entrada	R*OCOCl	RMgX	Rendimento (%)	Excesso diastereomérico (%)
1	a	<i>n</i> -PrMgCl	72	82
2	b	<i>n</i> -PrMgCl	81	78
3	a	<i>c</i> -HexMgCl	81	91
4	a	PhCH ₂ MgCl	58	76
5	a	VinilMgBr	71	90
6	a	PhMgCl	85	89
7	b	PhMgCl	87	84
8	a	<i>p</i> -MePhMgBr	86	92

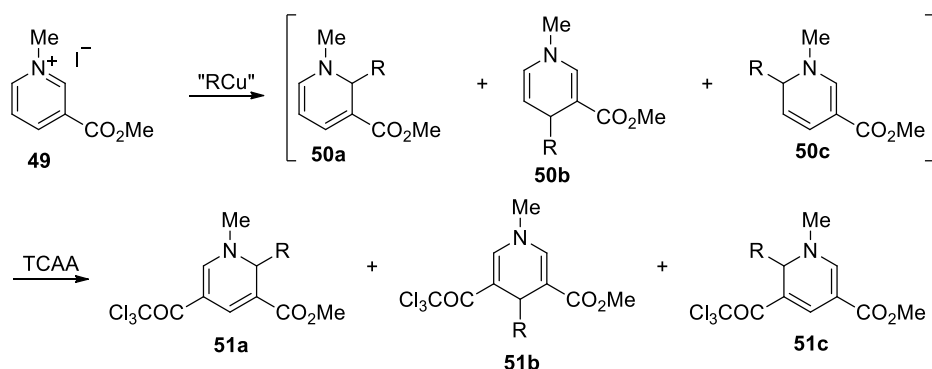
Shono *et al.*^{28e} publicaram um outro exemplo de síntese enantiosseletiva de 1,2-di-hidropiridinas que foram preparadas em cinco passos reacionais usando como

material de partida um derivado da L-lisina **44** (Esquema 13). O método descrito pelos autores permitiu a preparação do intermediário chave **45** enantiomericamente puro que, após três passos reacionais levou à obtenção de **48** com pelo menos 77% *ee*.



Esquema 13. Síntese enantiosseletiva da 1,2-di-hidropiridina **48** proposta por Shono e colaboradores.^{28e}

Bennasar *et al.*^{28f} descreveram a adição de reagentes organometálicos de cobre a sais de *N*-alquilpiridínio β -substituídos (Esquema 14). As di-hidropiridinas resultantes foram estabilizadas por tratamento com anidrido tricloroacético (TCAA). A regioseletividade neste tipo de reações depende do tipo de reagente organometálico usado, sendo também controlada pelos substituintes presentes no anel heterocíclico. Desta forma, os autores promoveram a regioseletividade na posição α , através da adição de fenilacetileno (Entradas 5 a 8, Tabela 2) e de compostos alílicos (Entradas 10 e 11) de cobre.



Esquema 14. Adição de reagentes organometálicos de cobre a sais de *N*-alquilpiridínio β -substituídos.^{28f}

Recorrendo ao uso do reagente de Grignard $(\text{PhC}\equiv\text{C})\text{MgBr}$ numa reação catalisada por cobre, os autores obtiveram exclusivamente o aducto **51a** (Entrada 9, Tabela 2), atribuindo este resultado à coordenação entre o magnésio e o átomo de oxigénio do grupo carbonilo de **49**.

Tabela 2. Reações do sal de piridínio **49** com reagentes organometálicos de cobre e subsequente acilação por TCAA.^{28f}

Entrada	RCu	Proporção (51a/51b/51c)	Rendimento (%)
1	Me ₂ Cu(CN)Li ₂	(0/10/90)	20
2	Bu ₂ Cu(CN)Li ₂	(0/55/45)	20
3	Me ₂ CuLi	(0/70/30)	40
4	Bu ₂ CuLi	(0/90/10)	77
5	(PhC≡C) ₂ Cu(CN)Li ₂	(50/0/50)	68
6	(PhC≡C)Cu(CN)Li	(40/0/60)	30
7	(PhC≡C) ₂ Cu(CN)(ZnCl) ₂	(20/0/80)	18
8	(PhC≡C)Cu(CN)(ZnCl)	(0/0/100)	< 10
9	(PhC≡C)MgBr/CuI _{cat}	(100/0/0)	65
10	(CH ₂ =CH-CH ₂) ₂ CuLi	(40/20/40)	86
11	(CH ₂ =CH-CH ₂) ₂ Cu(CN)Li ₂	(50/0/50)	75
12	(CH ₂ =CH) ₂ CuLi	(50/0/50)	30
13	(CH ₂ =CH) ₂ Cu(CN)Li ₂	(40/20/40)	55
14	(CH ₂ =CH)MeCu(CN)Li ₂	(30/40/30)	60
15	[PhC(=CH ₂)]MeCu(CN)Li ₂	(0/20/80)	90
16	[PhC(=CH ₂)]MgBr/CuI _{cat}	(0/15/85)	65

Charette e colaboradores^{28g,29} descrevem ainda a adição de compostos organometálicos de magnésio a sais de piridínio com excelentes regioseletividades devido ao uso de um *N*-substituinte do tipo imida (Figura 4) que direciona o ataque da espécie nucleófila (Tabela 3). Estas reações de adição procedem a temperaturas bastante baixas, originando 1,2-di-hidropiridinas em bons rendimentos (70 a 96%). Os autores constataram uma elevada regioseletividade, favorecendo o produto 1,2- em todos os casos.

Esta reação tem por base a formação estereosseletiva do isômero (*E*) do sal de *N*-piridínio **52a** (Figura 4) da amida correspondente, em que o par de elétrons do nitrogénio está orientado de tal maneira, que favorece a adição do reagente organometálico na posição 2.

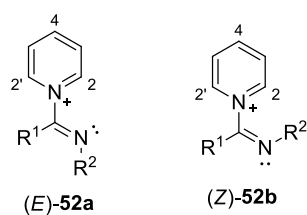
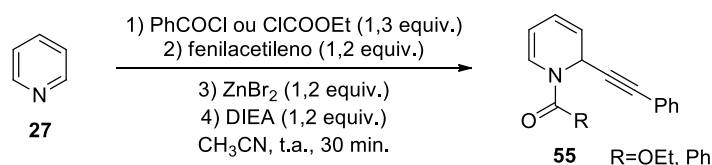
**Figura 4.** A formação seletiva do isômero (*E*)-**52a** favorece a preparação de 1,2-di-hidropiridinas.^{28g}

Tabela 3. Adição de reagentes de Grignard a sais de piridínio derivados de amidas.^{28g}

Entrada	RMgX	54a/54b	Rendimento (%)
1	MeMgBr	>95/5	83
2	PhMgBr	>95/5	84
3	MgBr	>95/5	86
4	EtMgBr	90/10	82
5	EtCuCNMgBr	92/8	65
6	2-FurilMgBr	>95/5	96
7	BnO(CH ₂) ₃ MgBr	90/10	70
8	BnO(CH ₂) ₃ CuCN MgBr	94/6	76

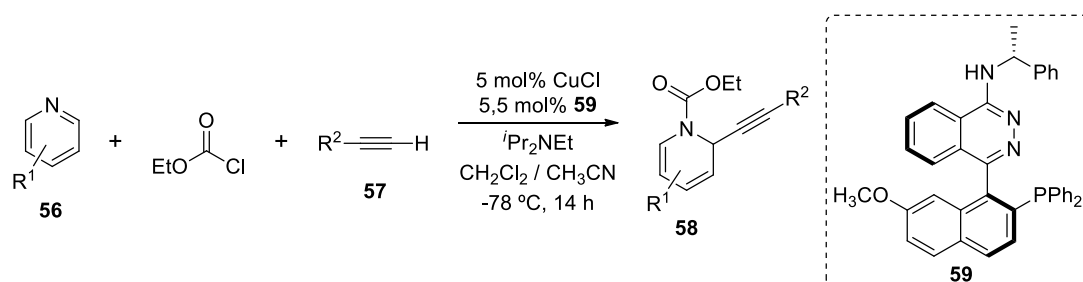
Kim *et al.*^{28h} demonstraram a síntese de 1-acil-1,2-di-hidropiridinas **55**, por introdução de acetileno em piridinas ativadas, por combinação de fenilacetileno, brometo de zinco e DIEA (Esquema 15). Este procedimento foi ainda estendido com sucesso à síntese de di-hidroquinolinas e di-hidro-isoquinolinas.

**Esquema 15.** Síntese de 1-acil-1,2-di-hidropiridinas **55** proposta por Kim e colaboradores.^{28h}

Arndtsen *et al.*²⁸ⁱ desenvolveram uma versão assimétrica desta reação recorrendo a um catalisador de cobre e usando o ligando quiral **59** que permitiu preparar 1,2-di-hidropiridinas assimétricas com um elevado excesso enantiomérico (Tabela 4). Os autores testaram nesta reação diversos ligandos quirais disponíveis comercialmente, tais como o (*R*)-QUINAP e derivados do tipo bisoxazolina [(*R*)-*i*Pr-PYBOX, (*R*)-*i*Bu-BOX]. Os resultados mais promissores foram obtidos na presença do (*R*)-QUINAP, que levou à obtenção do composto desejado com rendimentos de 17% e um excesso enantiomérico de 49%. Face a estes resultados encorajadores, os autores sintetizaram o ligando **59** de acordo com o procedimento descrito na literatura³⁰ para a preparação

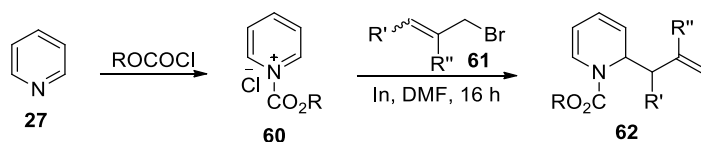
deste tipo de ligandos. Este ligando permitiu a preparação do composto pretendido com excessos enantioméricos elevados (Tabela 4).

Tabela 4. Funcionalização de compostos heterocíclicos de nitrogénio com alcinos terminais.²⁸ⁱ



Entrada	Heterociclo	Alcino	Rendimento (%)	ee (%)
1		Ph—C≡C—H	92	81
2		TMS—C≡C—H	72	84
3		Ph—C≡C—H	88	72
4		TMS—C≡C—H	33	80
5		Cl—CH2—C≡C—H	84	75
6		EtO—C(=O)—C≡C—H	75	62
7		EtO—C(=O)—C≡C—H	82	78
8		Ph—C≡C—H	92	70
9		Ph—C≡C—H	84	80
10		TMS—C≡C—H	76	81

Loh e colaboradores^{28j} publicaram resultados envolvendo a síntese de 1,2-di-hidropiridinas **62**, com rendimentos que vão desde 23% a 70% (Tabela 5) e completa regioseletividade, por alilação com vários haletos alílicos **62** de sais de 1-acilpiridínio **60** mediada por índio (Esquema 16).



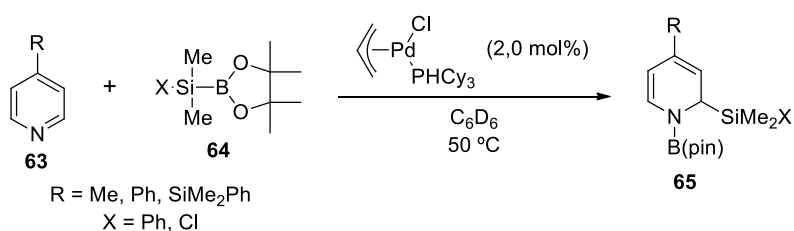
Esquema 16. Reação de adição de haletos alílicos a 1-acilpiridínio **60** mediada por índio.^{28j}

Tabela 5. Reações de alilação de piridina.^{28j}

Entrada	R	Haletos	Rendimento (%)
1	Et		23
2	Ph		65
3	Ph		68
4	Ph		70

Mais recentemente têm também sido publicados resultados que descrevem reações de adição catalisadas por metais de transição, quer de forma regiosseletiva (Esquema 17),^{28k} quer enantiosseletiva (Tabela 6).^{28l}

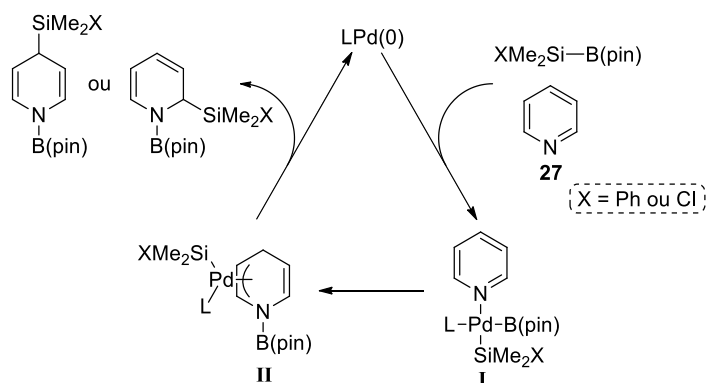
Suginome *et al.*^{28k} descrevem a adição de ésteres sililborónicos a piridinas, catalisada por paládio(II), segundo uma reação que promove a conversão das mesmas em di-hidropiridinas (Esquema 17). Esta reação consiste numa desaromatização resultante da introdução de um grupo sililo num átomo de carbono do anel da piridina. A regiosseletividade para obtenção das 1,2-di-hidropiridinas está dependente da utilização de piridinas **63** substituídas na posição 4, que bloqueiam a adição nesta posição. Os autores apresentam ainda uma proposta para o respetivo ciclo catalítico (Esquema 18).



Esquema 17. Silaboração do tipo 1,2 de piridinas substituídas na posição 4.^{28k}

A adição oxidativa do éster sililborónico ao Pd(0) e coordenação da piridina leva à formação do complexo **I**. Seguidamente, a inserção regiosseletiva da piridina na ligação Pd–B(pin) com introdução do grupo borilo no átomo de nitrogénio forma o complexo **II** de alilpaládio do tipo π . Por fim, a eliminação redutiva a partir de **II** resulta

na formação da di-hidropiridina e regeneração do Pd(0). Segundo os autores, a formação de uma ligação estável B–N deverá facilitar a formação de **II** neste ciclo catalítico.



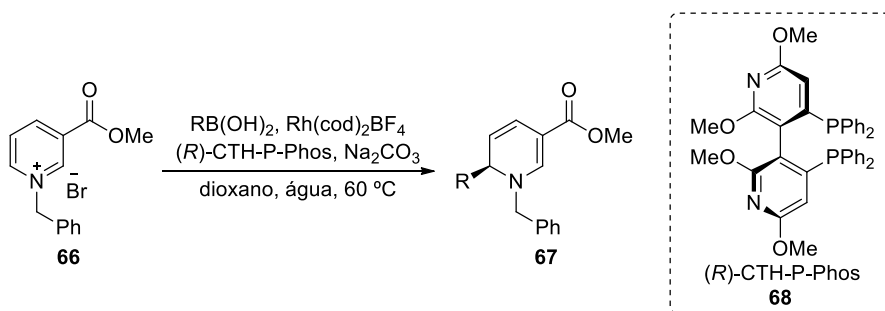
Esquema 18. Proposta mecanística para o ciclo catalítico de silaboração de piridina.^{28k}

Nadeau *et al.*^{28l} propuseram a adição enantiosseletiva de ácidos borônicos a sais de nicotinato de *N*-benzilo **66** segundo a reação apresentada na Tabela 6.

Inicialmente foram investigados os parâmetros de reação a 60 °C utilizando (*R*)-BINAP como ligando e tendo obtido a di-hidropiridina **67** (com R=C₆H₅) com elevado *ee* (até 93%). Segundo os autores, a esta temperatura foi possível evitar a hidrólise do éster quer no material de partida, quer no produto, garantindo ainda tempos de reação ótimos. Também os solventes representaram um importante fator nos rendimentos da reação, com o dioxano a apresentar os melhores resultados.

Uma avaliação de mais de 120 ligandos para esta transformação mostrou que as bisfosfinas axiais quirais permitiram, geralmente, a obtenção de enantiosseletividades elevadas, com a CTH-P-Phos **68** a garantir a maior enantiosseletividade (99% *ee*). Os autores referem ainda a necessidade da presença de base no meio reacional já que, na ausência de carbonato de sódio não obtiveram qualquer conversão.

Seguidamente, e usando as condições otimizadas, os autores investigaram a versatilidade dos ácidos borônicos para esta transformação (Tabela 6), tendo obtido as 1,2-di-hidropiridinas **67** com elevados excessos enantioméricos (84-99%) e com rendimentos a variar entre os 23 e os 83%.

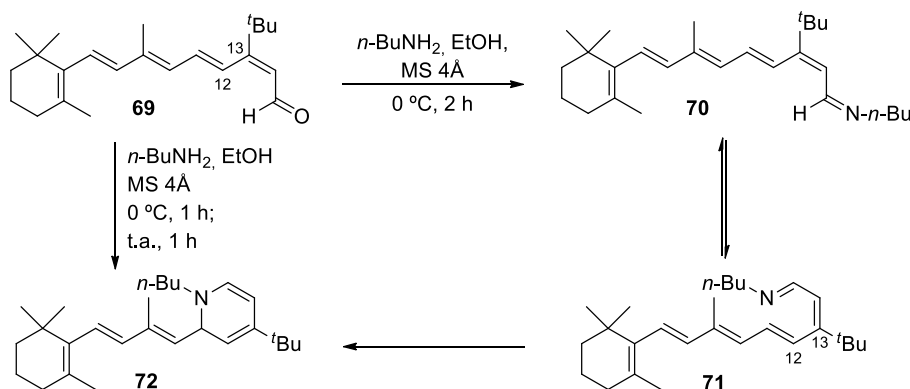
Tabela 6. Adição enantiosseletiva de ácidos borônicos a sais de nicotinato de *N*-benzilo **66** proposta por Nadeau *et al.*²⁸¹

Entrada	R	Rendimento (%)	ee (%)
1	C ₆ H ₅	73	99
2	4-MeC ₆ H ₄	83	97
3	2-MeC ₆ H ₄	70	84
4	4-MeOC ₆ H ₄	77	95
5	4-MeO ₂ CC ₆ H ₄	68	97
6	4-MeCOC ₆ H ₄	71	96
7	4-O ₂ NC ₆ H ₄	23	94
8	4-ClC ₆ H ₄	64	99
9	4-FC ₆ H ₄	69	99
10		40	83

1.2.4. Reações pericíclicas

A ciclização de 1-azatrienos em 1,2-di-hidropiridinas, denominada de aza-eletrociclização 6π , constitui uma das reações pericíclicas concertadas já bem documentadas na literatura.³¹

Em 1995, Okamura *et al.*^{31b} propuseram a síntese de 1,2-di-hidropiridinas, por reação entre α,β -*cis*-dienais com aminas primárias (Esquema 19). Com este método foi possível obter diretamente o sistema 6π ciclizado característico das 1,2-di-hidropiridinas, em vez da base de Schiff teoricamente esperada para esta reação. Esta reação de eletrociclização constitui um método análogo à ciclização de 1,3,5-hexatrienos a 1,3-ciclo-hexadienos.^{31b}

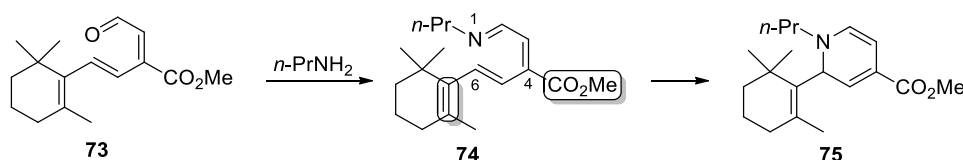


Esquema 19. Síntese de 1,2-di-hidropiridinas via eletrociclização 6π à temperatura ambiente.^{31b}

Desta forma, o autor descreveu a reação do composto 13-*terc*-butil-13-*cis*-retinal **69** com *n*-butilamina, obtendo como produto a 1,2-di-hidropiridina **72**. A ciclização de **70** para **72** ocorreu a 23 °C com um tempo de meia-vida de apenas 11 minutos, contrastando com os trienos carbonados análogos, que requerem elevadas temperaturas, tipicamente superiores a 130 °C. Este facto foi justificado com a presença do arranjo 12,13-*s-cis* (Esquema 19).

Foram ainda preparados nestes estudos, uma série de bases de Schiff com diferentes *N*-substituintes por forma a examinar a influência de fatores eletrónicos neste tipo de reação. Os autores constataram que a introdução de grupos dadores ou aceitadores de eletrões no carbono terminal dos 1-azatrienos permitiu acelerar moderadamente a reação, comparativamente ao sistema azatrieno original (um facto não observado até então neste tipo de reações).^{31b}

Mais tarde, Tanaka *et al.*^{31c} constataram a aceleração da reação de aza-eletrociclização 6π , descrita por Okamura e colaboradores,^{31b} por introdução na estrutura dos 1-azatrienos de substituintes do tipo éster na posição C-4 e alcenilo ou fenilo na posição C-6 (Esquema 20).

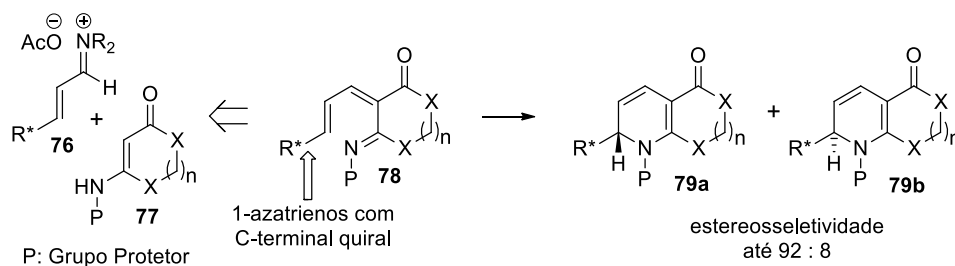


Esquema 20. Reacção de electrociclização de 1-azatrienos com substituintes do tipo éster na posição C-4 e alcenilo ou fenilo na posição C-6.^{31c}

A reação de **73** com *n*-propilamina permitiu a preparação, com rendimentos quantitativos, da 1,2-di-hidropiridina correspondente **75** ao fim de 5 minutos à temperatura ambiente. Assim, a presença dos grupos referidos em C-4 e C-6 acelerou

significativamente a reação. O autor concluiu, recorrendo a estudos teóricos, que a combinação destes substituintes em 1-azatrienos contribuiu para a aceleração da aza-eletrociclicização de acordo com uma favorecida interação das orbitais HOMO da parte da olefina e a LUMO da parte do azadieno de acordo com os requisitos necessários para que ocorra uma reação de retro Diels-Alder.^{31c}

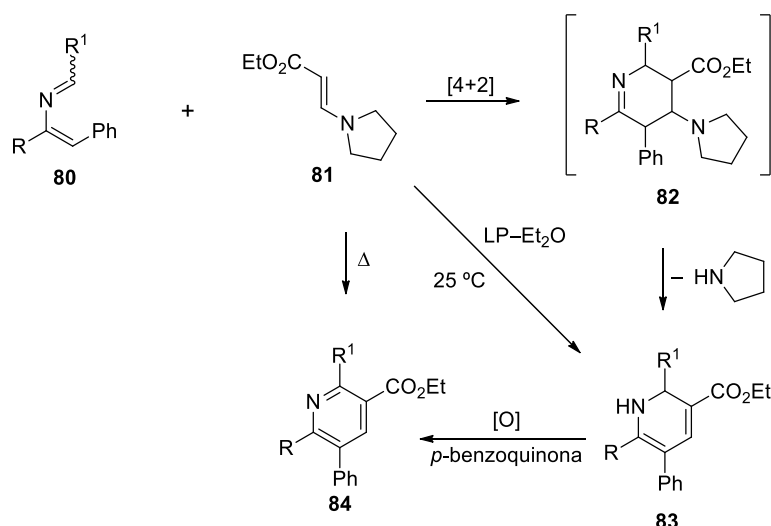
Hsung *et al.*^{31f} implementaram ainda uma inovação a este tipo de metodologias. Desta feita, o autor e colaboradores descreveram a obtenção de 1,2-di-hidropiridinas **79** através de uma reação pericíclica aza-[3+3] de 1-azatrienos **78** preparados a partir de uma condensação de Knoevenagel de sais de imínio com um C-terminal quirral formados *in situ* com amidas do tipo **77** (Esquema 21). Esta reação pericíclica tem-se mostrado uma estratégia atrativa na construção de compostos heterocíclicos de nitrogénio, permitindo, neste caso, uma ciclicização estereosseletiva de 1-azatrienos, levando à obtenção das 1,2-di-hidropiridinas quirais **79a** e **79b**.^{31f}



Esquema 21. Reação pericíclica de ciclização de 1-azatrienos contendo um substituinte quirral no C-terminal.^{31f}

Reações hétero-Diels-Alder, envolvendo azadienos ou azadienófilos têm sido também usadas na preparação de di-hidropiridinas.³²

Palacios *et al.*^{32b} descreveram a síntese de 1,2-di-hidropiridinas **83** recorrendo a reações de ciclização de 2-azadienos **80** (preparados segundo reações aza-Wittig de fosfzenos *N*-vinílicos e aldeídos) com β -enamino ésteres de forma regioespecífica (Esquema 22).



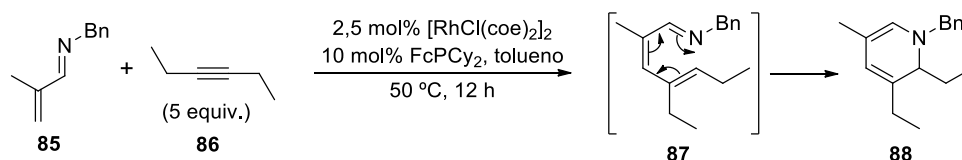
Esquema 22. Preparação de 1,2-di-hidropiridinas a partir da reação de ciclização de 2-azadienos e β -enamino ésteres.^{32b}

O tratamento de 2-azadienos **80** com substituintes heterocíclicos do tipo 3-piridilo ou 2-tienilo na posição 1 com β -enamino ésteres **81** levou à obtenção de piridinas tetrassubstituídas **84** de forma regioseletiva. Os autores justificaram a formação destes compostos segundo uma reação de cicloadição do tipo [4+2] entre heterodienos **80** e a enamina **81**, seguida da aromatização das 1,2-di-hidropiridinas **83** resultantes. Usando os heterodienos **80** substituídos com um grupo fenilo ($\text{R}^1 = \text{Ph}$), foi possível isolar as 1,2-di-hidropiridinas **83**, que puderam depois ser oxidadas com *p*-benzoquinona para obter as piridinas **84**.

Alternativamente, as 1,2-di-hidropiridinas foram ainda obtidas segundo uma reação catalítica em presença de perclorato de lítio (LP), em éter dietílico à temperatura ambiente, tendo sido obtidos rendimentos na ordem dos 50%.

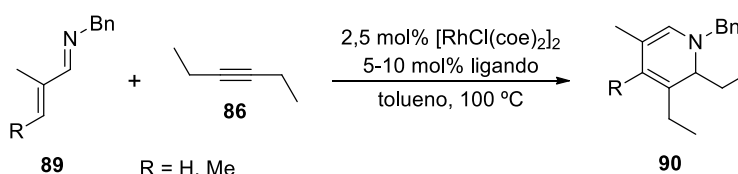
Bergman *et al.*³³ descreveram uma sequência de reações de alcenilação / eletrociclização que permitiram a obtenção de 1,2-di-hidropiridinas altamente substituídas, a partir de alcinos e de iminas (Esquema 23). Estes intermediários do tipo di-hidropiridina seriam posteriormente aromatizados utilizando condições oxidativas convertendo-se em piridinas. A reação de alcenilação foi conseguida através de uma ativação da ligação C-H recorrendo a um catalisador de ródio e a diferentes ligandos.

Numa primeira fase, os autores recorreram ao uso de um ligando dador de elétrons [(dicro-hexilfosfinil)ferroceno (FcPCy_2)] numa proporção de 2:1 relativamente ao ródio, que promoveu a formação do azatrieno e subsequente eletrociclização para obter a di-hidropiridina **88** correspondente (Esquema 23).



Esquema 23. Reação de alcenilação / eletrociclização proposta por Bergman *et al.*³³

Contudo, esta estratégia não se mostrou eficiente para aldiminas β -substituídas **89** (Esquema 24), mesmo a temperaturas elevadas. Ainda assim, os autores, através da otimização tanto da estrutura do ligando, como das proporções ligando:catalisador, obtiveram rendimentos consideráveis para uma série de condições segundo a reação representada no Esquema 24.



Esquema 24. Reação genérica adaptada por Bergman *et al.* usando como substrato aldiminas β -substituídas.³³

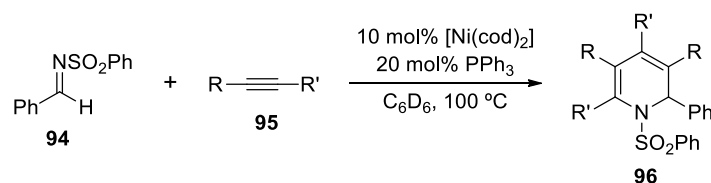
Após os estudos de otimização, e com obtenção de rendimentos na ordem dos 88%, para a reação exemplificada no Esquema 23, os autores avançaram para mais uma série de ensaios, agora com outras iminas e alcinos, tendo alcançado resultados bastante razoáveis, com rendimentos na ordem dos 80 a 90%, demonstrando a versatilidade desta metodologia.

Tong *et al.*³⁴, explorando a versatilidade da fosfina como catalisador em reações de cicloadição intermolecular, desenvolveram uma nova reação pericíclica do tipo [2+2+2] catalisada por PPh_3 , com obtenção de 1,2-di-hidropiridinas **93** altamente funcionalizadas (Tabela 7).

Tabela 7. Reação pericíclica do tipo [2+2+2] em presença de 20 mol% PPh_3 .³⁴

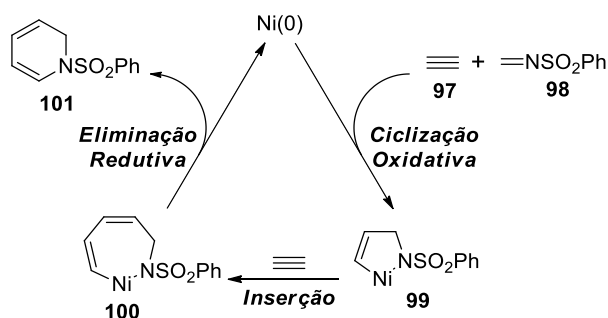
Entrada	Ar	Rendimento (%)
1	Ph	75
2	4-MeO-C ₆ H ₄	90
3	4-Me-C ₆ H ₄	59
4	4-Cl-C ₆ H ₄	67
5	4-Br-C ₆ H ₄	85

Ogoshi e coautores³⁵ desenvolveram uma metodologia utilizando, da mesma forma, PPh_3 como catalisador, numa reação sequencial que passa por uma cicloadição [2+2+2] de dois alcinos e uma imina na presença de níquel com obtenção de 1,2-di-hidropiridinas **96** (Esquema 25).



Esquema 25. Reação para obtenção de 1,2-di-hidropiridinas **96** catalisada por níquel(0).³⁵

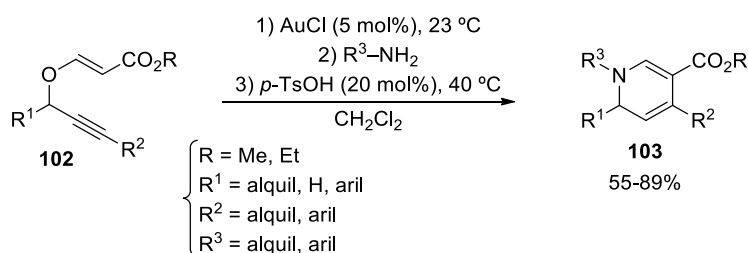
Segundo os autores, a reação procede a partir de uma ciclização oxidativa com níquel(0) que dá origem a uma níquelpirrolina **99**. A inserção de uma segunda molécula de alcino leva à obtenção do composto **100** que, por eliminação redutiva origina, por fim, a 1,2-di-hidropiridina **101** com a regeneração do níquel(0) (Esquema 26).



Esquema 26. Ciclo catalítico proposto por Ogoshi et al.³⁵ para a reação entre um alcino e uma imina catalisada por níquel(0).

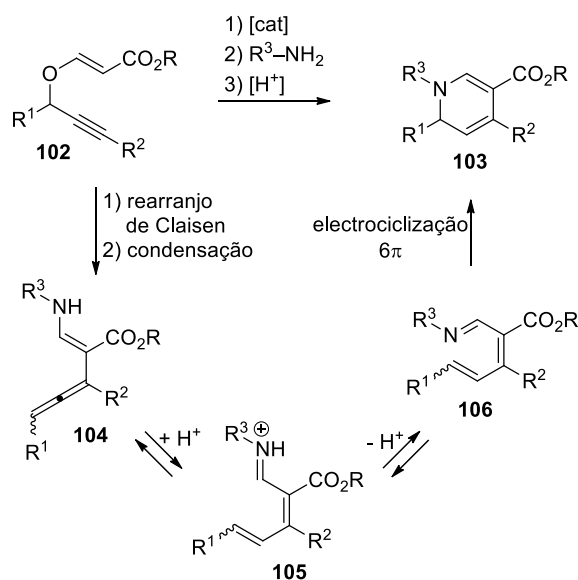
Mais recentemente têm surgido na literatura reações de síntese de 1,2-di-hidropiridinas, usando como reagentes de partida éteres propargílicos,³⁶ tirando partido da sua acessibilidade e versatilidade.

Kirsch et al.^{36a,37} reportaram a síntese de 1,2-di-hidropiridinas poli-substituídas, usando como reagentes de partida éteres vinilpropargílicos **102** numa sequência reacional envolvendo um rearranjo do tipo Claisen do grupo propargilo catalisado por um metal de transição, seguido de um passo de condensação e uma heterociclização catalisada por um ácido de Brønsted (Esquema 27). Os autores obtiveram assim os produtos heterocíclicos **103** numa reação simples, de uma forma eficiente, obtendo rendimentos na ordem de 55 a 89%. Os mesmos consideraram ainda o rearranjo do tipo Claisen do grupo propargilo como o passo determinante para esta metodologia.



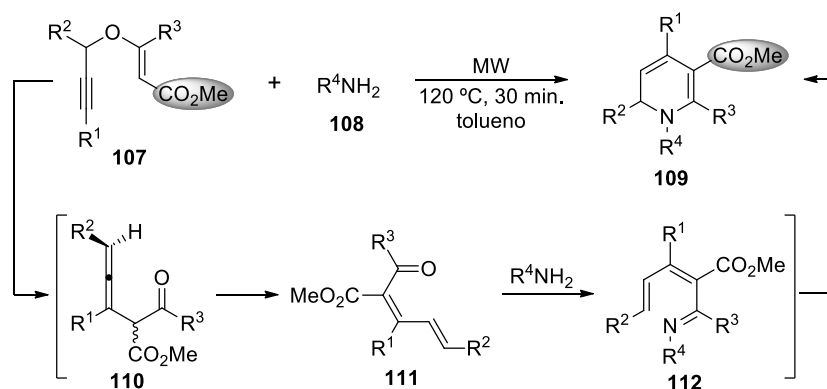
Esquema 27. Síntese de 1,2-di-hidropiridinas **103** partindo de éteres vinilpropargílicos.^{36a}

Os autores apresentam um possível mecanismo para esta reação representado no Esquema 28. Segundo os mesmos, a reação passa por um rearranjo catalisado por cloreto de ouro com formação da enamina correspondente **104**, segundo uma reação de condensação clássica. A sua protonação dá origem a um ião imínio aquiral **105** que, subsequentemente, se converte no azatrieno **106**. A posterior eletrociclicização 6 π resulta na formação da 1,2-di-hidropiridina **103**, que termina a sequência reacional.^{36a}



Esquema 28. Proposta mecanística para a síntese de 1,2-di-hidropiridinas **103** partindo de éteres vinilpropargílicos **102**.^{36a}

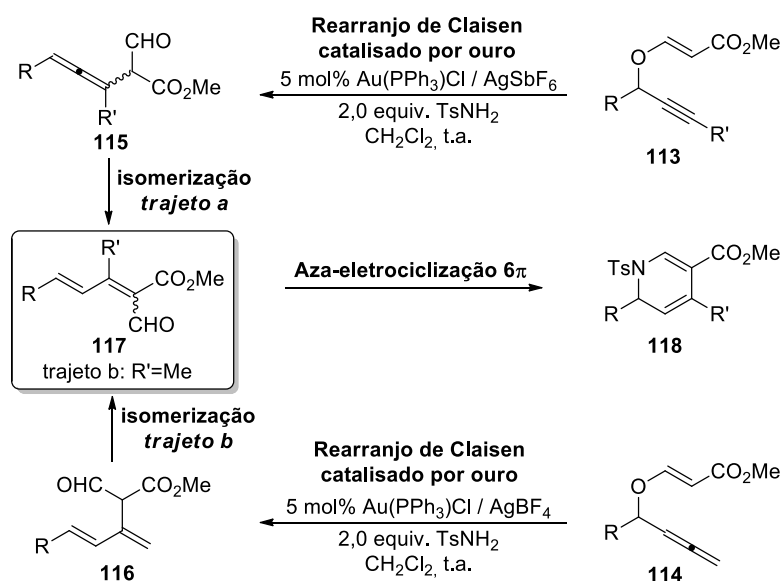
Tejedor e colaboradores^{36b} descreveram também um método de síntese análogo, permitindo a obtenção de 1,2-di-hidropiridinas tetrassubstituídas na ausência de metais, partindo de aminas primárias e éteres propargílicos (Esquema 29), segundo um rearranjo de Claisen / isomerização / condensação / aza-eletrociclicização 6 π .



Esquema 29. Síntese de 1,2-di-hidropiridinas **109** partindo de éteres propargílicos e aminas primárias.^{36b}

Desta forma, foi possível obter 1,2-di-hidropiridinas **109** com quatro pontos possíveis de geração de diversidade (R^1 a R^4). Os autores referem ainda a importância do grupo éster, uma vez que este desempenha uma função vital no que diz respeito ao controlo da reação ao facilitar o rearranjo do aleno **110** para o dienal **111** por transferência do protão na posição α relativamente ao éster e ao aleno. Além disso, encontra-se ainda incorporado na 1,2-di-hidropiridina final, constituindo um grupo fundamental, já que permite também a fácil geração de complexidade e diversidade química.

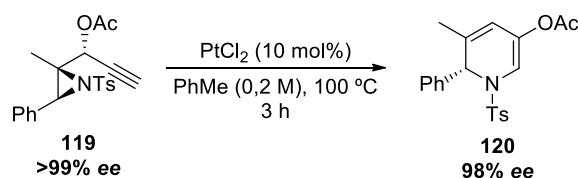
Xu *et al.*^{36c} propõem a síntese de 1,2-di-hidropiridinas partindo de éteres vinilpropargílicos **113** segundo rearranjo de Claisen catalisado por ouro e posterior aza-eletrociclicização 6π (Esquema 30).



Esquema 30. Reações tandem para a síntese de 1,2-di-hidropiridinas **118**.^{36c}

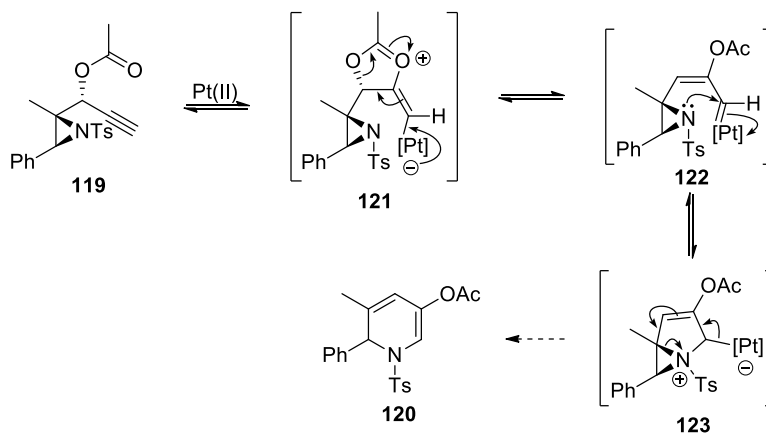
Os intermediários chave 2,4-dienais **117** foram obtidos a partir de éteres vinilpropargílicos **113** (trajeto a, Esquema 30) ou éteres vinilalénicos **114** (trajeto b, Esquema 30). Por sua vez, a reação destes intermediários com aminas primárias levou à obtenção de 1-azatrienos que, via eletrociclização 6π , permitiu a síntese de 1,2-di-hidropiridinas **118**. A vantagem deste método reside no acesso mais direto aos 2,4-dienais segundo um rearranjo de Claisen catalisado por ouro, seguido de isomerização (Esquema 30).

Sarpong *et al.*³⁸ desenvolveram a síntese da 1,2-di-hidropiridina **120**, partindo do éster aziridinilpropargílico quiral **119**, segundo uma reação de ciclo-isomerização catalisada por Pt(II), com retenção da quiralidade (Esquema 31).



Esquema 31. Síntese da 1,2-di-hidropiridina **120** partindo do éster aziridinilpropargílico **119** catalisada por Pt(II).³⁸

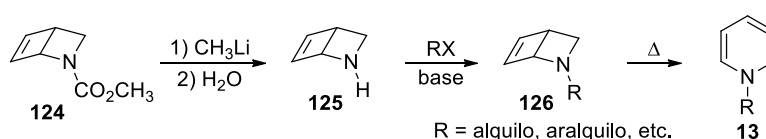
A proposta mecanística dos autores para esta reação passa pela formação do zwitterião **121** segundo uma ciclização de **119** do tipo 5-*exo-dig* e subsequente rearranjo, levando à obtenção do intermediário **122**. Por sua vez, o biciclo[3,1,0] **123** resulta do ataque nucleofílico do átomo de nitrogénio do grupo aziridinilo à porção metalocarbonada. Neste ponto, a isomerização irreversível da ligação de valência, em conjugação com a abertura da aziridina termina com a obtenção da esperada 1,2-di-hidropiridina **120** (Esquema 32).



Esquema 32. Proposta mecanística para síntese da 1,2-di-hidropiridina **120** por reação do éster aziridinilpropargílico **119** segundo uma cicloisomerização catalisada por Pt(II).³⁸

1.2.5. Outras transformações

Com o crescente interesse nas 1,2-di-hidropiridinas, Fowler publicou em 1976 um trabalho pioneiro para preparação de di-hidropiridinas *N*-substituídas com recurso a um intermediário (2-azabicyclo[2.2.0]hex-5-eno **125**),³⁹ que teria a vantagem de não possuir a funcionalidade dienamina, sendo relativamente estável quer para polimerização, quer em condições de oxidação. Após as várias etapas reacionais, seria então possível, segundo o autor, a abertura do anel por aquecimento, para dar origem à sua forma isomérica, a 1,2-di-hidropiridina **13** (Esquema 33).



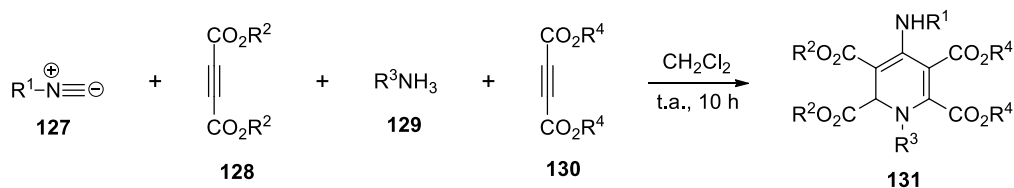
Esquema 33. Rearranjo de 2-azabicyclo[2.2.0]hexenos para 1,2-di-hidropiridinas.³⁹

Esta alternativa tornou-se interessante face à instabilidade das 1,2-di-hidropiridinas, na medida em que possibilitou a sua manipulação (ou, na prática, da referida molécula equivalente) durante os vários passos das sequências sintéticas necessárias à elaboração de moléculas mais complexas.

Existe ainda descrito na literatura a preparação de 1,2-di-hidropiridinas recorrendo a transformações que envolvem reações multicomponentes em cascata. As reações multicomponente em cascata representam uma poderosa estratégia em síntese orgânica quando comparada com os métodos tradicionais, já que requerem reagentes e operações mais simples, promovendo as reações com alta eficiência e permitindo uma elevada complexidade molecular.⁴⁰ Estas reações são especialmente interessantes na síntese de compostos que contenham átomos de nitrogénio, uma vez que permitem a obtenção de sistemas poli-substituídos, sem a necessidade de isolar intermediários instáveis.¹²

Yavari *et al.*¹² reportaram os resultados dos seus estudos, envolvendo reações de intermediários zwiteriônicos resultantes da adição de isocianidas alquílicas **127** a ésteres acetilénicos **128**, com 2-(alquil(aril)amino)but-2-enedioato de dialquilo (obtidos *in situ* a partir da reação de alquil(aril)aminas primárias **129** e ésteres acetilénicos **130**). Esta reação permitiu a síntese de 1,2-di-hidropiridinas **131** tetracarboxiladas em bons rendimentos (Esquema 34). Esta rota sintética pode ser considerada bastante versátil uma vez que permite a síntese de sistemas do tipo 1,2-di-hidropiridinas, funcionalizados

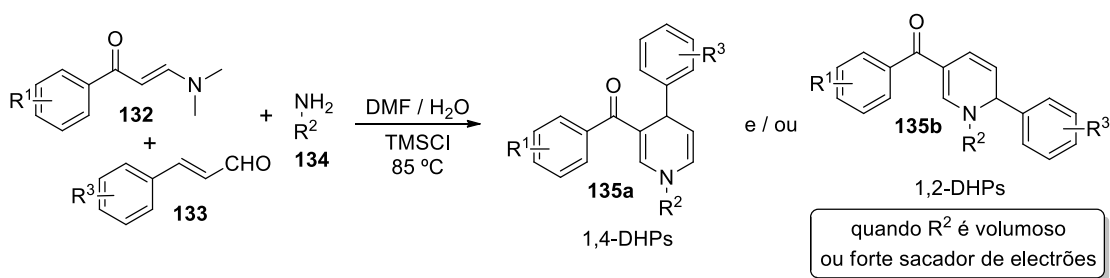
com uma variedade de substituintes, introduzidos fundamentalmente pelo uso de uma larga gama de aminas primárias.



Esquema 34. Reação multicomponentes na síntese de 1,2-di-hidropiridinas funcionalizadas.¹²

Pan e coautores⁴⁰ reportaram a formação regioseletiva de 1,2-di-hidropiridinas, observada pela primeira vez numa reação sequencial, neste caso com três componentes: aldeídos α,β -insaturados, aminas, e enaminonas (Esquema 35). Para estudar os fatores que estariam na origem da seletividade observada, os autores promoveram uma série de reações usando *p*-nitroanilina e anilinas substituídas na posição *orto*. No caso da *p*-nitroanilina obtiveram maioritariamente as 1,2-di-hidropiridinas porém, quando testaram anilinas substituídas na posição *orto*, verificaram uma dependência quer na dimensão do grupo, quer no seu perfil eletrónico. As reações de 2-halo-anilinas, fluoro- e bromoanilina levaram à obtenção de 1,4-di-hidropiridinas como produto dominante, enquanto que a 2-cloroanilina originou a 1,2-di-hidropiridina como único produto. Também no caso da trimetilanelina se verificou a predominância da 1,2-di-hidropiridina.

Os estudos sistemáticos desta reação permitiram, desta forma, concluir que a regioseletividade observada se deve a fatores estéreos e eletrónicos promovidos pela amina utilizada.



Esquema 35. Reacção de síntese de di-hidropiridinas proposta por Pan et al.⁴⁰

1.3. Catálise assimétrica

A capacidade para controlar a estrutura tridimensional molecular tem sido determinante na evolução da síntese química, e os métodos catalíticos recorrendo à utilização de compostos quirais têm-se demonstrado os mais promissores nesta área.

Novos conceitos e metodologias mantêm-se em constante desenvolvimento, permitindo transformações cada vez mais seletivas, baratas e amigas do ambiente. E neste contexto, a organocatálise encontra-se na linha da frente.⁴¹

A organocatálise permite acelerar reações químicas com quantidades sub-estequiométricas de moléculas puramente orgânicas, de baixo peso molecular e livres de elementos metálicos.⁴² Os organocatalisadores têm assim inúmeras vantagens, nomeadamente por serem robustos, baratos e facilmente disponíveis e, além disso, não são tóxicos. Ao contrário dos complexos metálicos, os organocatalisadores geralmente toleram condições aeróbias, não requerem uma rigorosa exclusão de água, pelo que as reações são levadas a cabo sob condições mais suaves.⁴²

É também de grande interesse na área da catálise assimétrica o desenvolvimento de reações que possam ser realizadas em meio aquoso, já que a substituição de solventes orgânicos por água minimiza o impacto ambiental, além de representar um custo reduzido. Devido à ausência de metais de transição, os métodos organocatalíticos são ainda especialmente atrativos para a preparação de compostos que não tolerem a contaminação com metais, como é o caso dos produtos farmacêuticos.⁴² Estes problemas poderão ainda ser contornados pela utilização de catalisadores suportados em reações de catálise heterogénea.⁴³

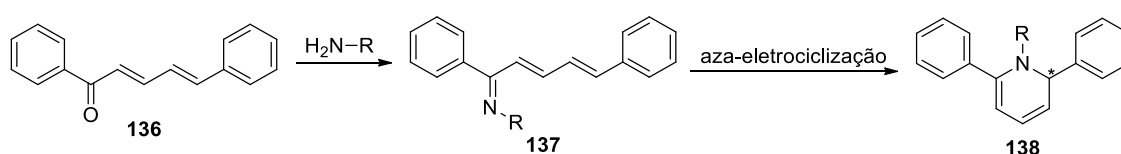
Dada a importância da atividade farmacológica das 1,2-di-hidropiridinas é pertinente o desenvolvimento de uma versão assimétrica de síntese destas moléculas. A versão assimétrica desta reação com recurso à utilização de organocatalisadores será essencial no contexto da preparação de produtos farmacêuticos contendo este núcleo.

1.4. Objetivos

As (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas **136** constituem um importante grupo de cetonas insaturadas, tendo sido descritas na literatura a síntese e transformações

químicas de uma grande variedade de derivados substituídos, nomeadamente pelo nosso grupo de investigação.⁴⁴ No entanto, o seu uso como substrato para a síntese de di-hidropiridinas não se encontra ainda reportado.

Tendo em conta a pesquisa bibliográfica descrita anteriormente, rapidamente surge a ideia de uma reação de uma aza-eletrociclicização para a preparação das 1,2-di-hidropiridinas partindo do uso de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas. Tentaremos assim promover a formação das 1,2-di-hidropiridinas com base numa reação de condensação do substrato com uma amina primária, e a posterior eletrociclicização da imina obtida **137** (1-azatrieno), formando a 1,2-di-hidropiridina **138** correspondente (Esquema 36).



Esquema 36. Proposta sintética para a preparação de 1,2-di-hidropiridinas recorrendo à utilização de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas como material de partida.

Ao longo desta dissertação será utilizada a numeração e identificação dos anéis aromáticos das (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas de acordo com o sistema adotado pela IUPAC para derivados de cetonas. Como tal, o anel A é numerado de 1' a 6' e o anel B de 1 a 6 e o sistema de numeração é o indicado na estrutura seguinte.

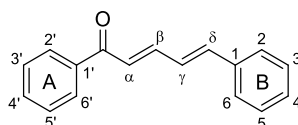
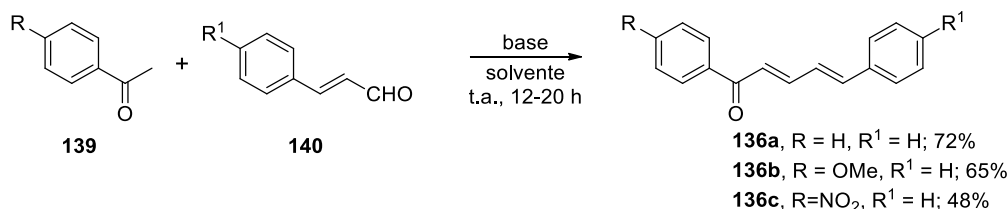


Figura 5. Numeração de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas adotada nesta dissertação.

2. Estudo da síntese de 1,2-di-hidropiridinas partindo de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas

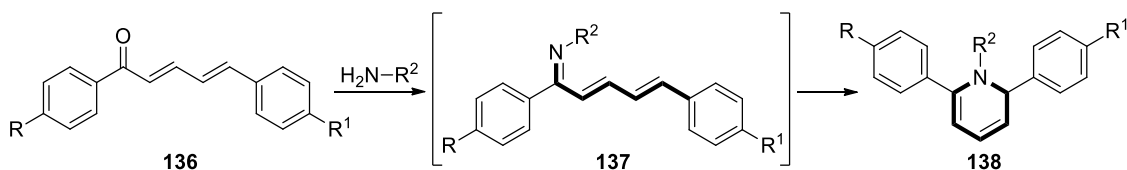
Para alcançar os objetivos propostos, começou-se por seguir o procedimento descrito por Okamura e Maynard,^{31b} que se mostrou eficaz na obtenção de 1,2-di-hidropiridinas via reação de α,β -*cis*-dienais com aminas primárias. Segundo os autores foi possível obter diretamente o sistema 6π ciclizado característico das 1,2-di-hidropiridinas em vez da base de Schiff teoricamente esperada para esta reação.

Com o objetivo de pôr em prática esta metodologia, procedeu-se à síntese de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas **136a-c** através de uma condensação aldólica, catalisada por uma base, de cinamaldeídos devidamente substituídos e acetofenonas em metanol, à temperatura ambiente, de acordo com um procedimento utilizado previamente neste grupo de investigação.^{44c,44f} O derivado nitrado **136c** foi preparado através de um método alternativo utilizando como base o hidreto de sódio em THF seco. As (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas **136a-c** foram obtidas na forma de cristais amarelos altamente estáveis em rendimentos moderados e bons (Esquema 37).



Esquema 37. Síntese de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas.^{43c,43f}

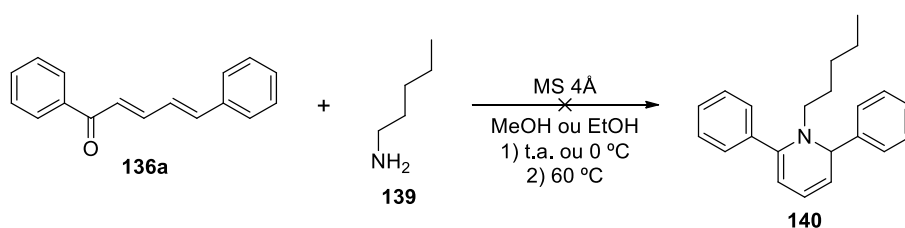
De acordo com a metodologia descrita por Okamura e Maynard,^{31b} fez-se reagir a cinamilidenoacetofenona **136a** (R = R¹ = H) com aminas primárias, esperando a obtenção de iminas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -di-insaturadas **137** (1-azatrienos) segundo uma reação de condensação, seguida de eletrociclização, com a consequente formação das 1,2-di-hidropiridinas **138** correspondentes (Esquema 38).



Esquema 38. Proposta sintética para a preparação de 1,2-di-hidropiridinas **138** recorrendo à utilização de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas **136** como material de partida.

Okamura e Maynard^{31b} usaram dois métodos distintos nos seus estudos. Assim, para reações de ciclização envolvendo aminas de baixos pontos de ebulição (*n*-butil, *sec*-butil e *terc*-butilamina) fizeram reagir o dienal com 5 equivalentes molares de amina em etanol e na presença de peneiros moleculares de 4Å. No método alternativo, aplicado a aminas cristalinas ou de elevados pontos de ebulição (anilina, *p*-cloroanilina, *p*-metoxianilina), fizeram reagir o dienal com 1,1 equivalentes molares de amina em etanol e na presença de peneiros moleculares de 4Å à temperatura de 0 °C.

Reproduzindo as condições descritas para o primeiro método (envolvendo aminas de baixos pontos de ebulição) (Esquema 39) não se obtiveram quaisquer resultados (Tabela 8), pelo que se observou apenas a formação de produtos, possivelmente resultantes da decomposição dos reagentes de partida. Estes produtos foram purificados por TLC preparativa usando como eluente uma mistura de hexano/AcOEt (9:1), no entanto não foi possível identificá-los por RMN de ¹H já que, aparentemente, os mesmos terão entrado em decomposição.



Esquema 39. Proposta de síntese de 1,2-di-hidropiridinas segundo o procedimento descrito por Okamura e Maynard.^{31b}

Tabela 8. Condições utilizadas nas reações usando como substrato (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas **136a** reproduzindo os métodos descritos por Okamura e Maynard^{31b}.

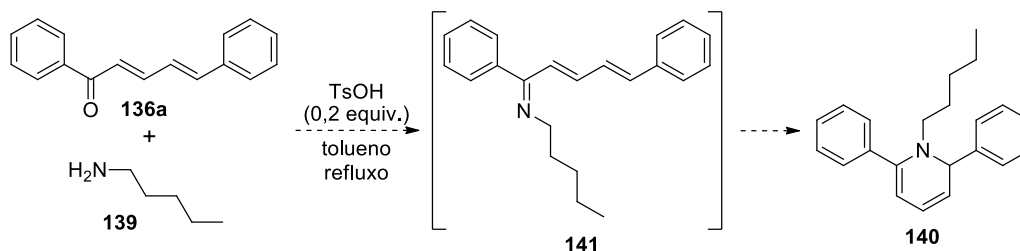
Entrada	Substrato (equiv.)	Amina (equiv.)	Solvente	Condições	Produtos* (%)
1	1,0	5	Metanol	MS 4Å 1) t.a., 24 h 2) 60 °C, 19 h	----
2	1,0	5	Etanol	MS 4Å 1) t.a., 20 h 2) 60 °C, 2:45 h	----
3	1,0	1,1	Etanol	MS 4Å 1) 0 °C, 45 min. 2) 60 °C, 67 h	----

* Produtos não identificáveis por RMN de ¹H.

Dado o insucesso deste procedimento quando aplicado à (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona **136a**, partiu-se para o método alternativo descrito pelos autores, desenvolvido para reações com aminas cristalinas ou de elevados pontos de

ebulição (Tabela 8, Entrada 3), onde se usou uma quantidade inferior de amina (1,1 equiv.) levando a cabo a reação a 0 °C. Também neste caso não se obtiveram resultados visíveis por controlo da reação por TLC. Posto isto, decidiu-se aquecer a reação a 60 °C mas, após 67 horas, não se observou a formação de qualquer novo composto por TLC. Ainda assim decidiu-se analisar o crude da reação por RMN de ^1H , no qual se observou apenas a presença do substrato, tal como esperado.

Uma vez que não se obtiveram resultados positivos para qualquer dos métodos descritos, decidiu-se aplicar condições mais drásticas com o objetivo de promover a reação de condensação da cinamilidenoacetofenona com a amina. Assim, recorreu-se ao uso de um ácido de Brønsted, o ácido *p*-toluenossulfónico usando como solvente tolueno a refluxo, num sistema do tipo *Dean-Stark*, por forma a remover a água resultante da reação de condensação (Esquema 40).



Esquema 40. Proposta de síntese para obtenção de 1,2-di-hidropiridinas **140**.

Ao fim de 22,5 horas não se observou, por TLC, a formação de qualquer produto, pelo que se deu por terminada a reação, mais uma vez sem sucesso.

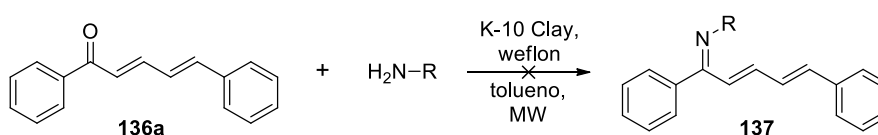
Foi nesta altura que se colocou a questão acerca da reatividade das (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas neste tipo de reações. Na verdade, até este ponto, não se estava a observar sequer a síntese da imina **141**, produto intermediário na preparação da 1,2-di-hidropiridina **140**, o que nos levou a mudar de estratégia. Decidiu-se, por isso, focar a atenção na obtenção das respetivas iminas e, após pesquisa bibliográfica, obtiveram-se métodos,⁴⁵ que foram descritos como sendo eficazes na síntese de iminas, partindo de cetonas estáveis, que serão abordados no próximo capítulo.

2.1. Síntese de ceto-iminas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -di-insaturadas

Varma e coautores^{45a} descreveram uma metodologia de síntese de iminas com recurso a radiação com micro-ondas (MW). Segundo o procedimento apresentado pelos autores, foi possível a obtenção de produtos de forma eficaz e com rendimentos elevados (95-98%) a partir de uma reação catalisada por argila montmorilonita K-10, e na ausência de solventes.

A argila montmorilonita K-10 é um catalisador bastante usado em reações de MW e que, neste caso, desempenha também o importante papel de captar a água resultante da reação de condensação do sistema $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -di-insaturado com a amina primária. Em contrapartida, o solvente usado neste trabalho, o tolueno, apresentou aqui uma limitação, dado possuir uma constante dielétrica baixa e, consequentemente, não funcionar de forma eficaz em condições de radiação com MW. Assim, com o objetivo de contornar esta limitação, recorreu-se ao uso de uma barra de weflon. Esta barra permite a eficaz absorção da radiação, transmitindo-a sob a forma de calor para a mistura reacional.

Segundo esta metodologia, adicionou-se a uma mistura equimolar ($1,71 \times 10^{-4}$ mol) de cinamilidenoacetofenona e amina primária em 3,5 mL de tolueno, 3,42 mg de argila montmorilonita K-10 e uma barra de weflon. A mistura reacional foi então irradiada com MW por intervalos de tempo de 5 a 10 minutos com uma potência de 600W.



Esquema 41. Proposta de síntese de ceto-iminas **137** mediada por radiação com micro-ondas.

Tabela 9. Condições utilizadas na reação promovida por micro-ondas entre o composto **136a** e aminas primárias.

Entrada	Substrato (equiv.)	Amina (equiv.)	Tempo de reação / Potência	Produtos (%)
1^a	1,0	Benzilamina (1 equiv.)	65 min. / 600W	----
2^b	1,0	Benzilamina (1 equiv.)	20 min. / 600W, 20 min. / 800W	----
3^b	1,0	<i>p</i> -Anisidina (1 equiv.)	20 min. / 800W	----

^a Adições sucessivas de 10 mg de argila montmorilonita K-10.

^b Início com 30mg de argila montmorilonita K-10 e radiação de MW com 800W.

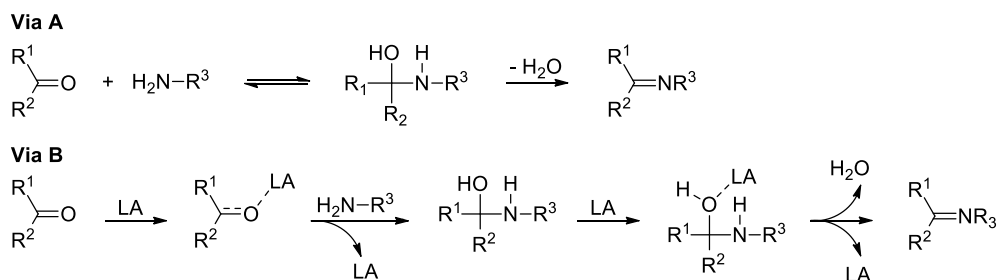
Numa fase inicial verificou-se o aparecimento de um novo produto dificilmente observável por TLC. Foi então decidido proceder à adição de argila montmorilonita K-10 entre os intervalos de radiação com micro-ondas, o que favoreceu a conversão neste novo produto (Entrada 1, Tabela 9), efeito que deixou de se observar após perfazer 30 mg de argila montmorilonita K-10 adicionada.

Aplicando as condições otimizadas relativamente à quantidade de argila montmorilonita K-10, avançou-se para uma segunda reação com o objetivo de avaliar o efeito da potência de radiação de MW (Entrada 2, Tabela 9). Observou-se uma progressão significativa ao passar de 600 para 800W de potência. Decorridos 20 minutos a esta potência, decidiu-se terminar a reação com o intuito de identificar o novo produto formado, ainda que este se encontrasse em pequena percentagem relativamente ao reagente de partida. Para tal, após filtração do crude com algodão para remover a argila montmorilonita K-10, recorreu-se a TLC preparativa, usando como eluente uma mistura de hexano/AcOEt (9:1). As frações obtidas foram enviadas para estudos de RMN de ^1H , no entanto apenas se observou a presença de reagente de partida em todas as amostras, possivelmente devido à decomposição dos produtos obtidos.

Face aos resultados obtidos, seguiu-se para uma terceira tentativa, usando as condições que se mostraram mais eficazes nas reações anteriores e fazendo o substrato reagir com *p*-anisidina, uma amina mais reativa para este tipo de reações, dada a presença do grupo metoxilo na posição *para*, um grupo dador de eletrões que poderá tornar o átomo de nitrogénio mais nucleofílico. (Entrada 3, Tabela 9). Após 20 minutos de radiação com MW deu-se por concluída a reação, apesar de ainda se observar a presença de material de partida, verificando por TLC o aparecimento de um novo produto análogo ao obtido anteriormente. Separou-se a argila montmorilonita K-10 do crude por filtração com algodão, e enviou-se para estudos de RMN de ^1H sem proceder a qualquer outra manipulação do crude reacional. Também nestas condições, a reação de condensação veio a mostrar-se ineficaz, pelo que não foi possível determinar a presença de qualquer novo produto no meio reacional.

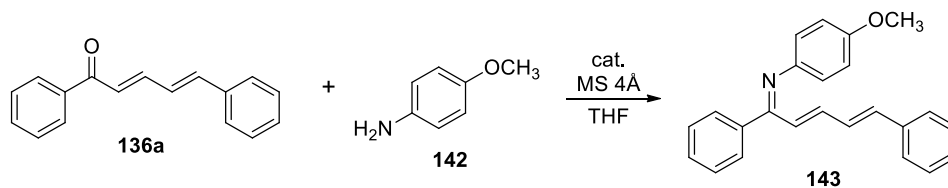
Após pesquisa bibliográfica, seguiu-se por uma nova abordagem. Apresentam-se no Esquema 42 duas vias sintéticas para a síntese de iminas. O método clássico, originalmente reportado por Schiff,⁴⁶ envolve a condensação de um composto carbonílico com uma amina segundo uma destilação azeotrópica para separar a água libertada. Desta forma, o ataque nucleofílico da amina ao átomo de carbono do grupo carbonilo no primeiro passo é reversível, pelo que a síntese da imina depende

fortemente da eficácia na remoção da água no passo final (Via A, Esquema 42). Alternativamente (Via B, Esquema 42), esta reação de condensação tem sido promovida pela presença de compostos que atuam, quer como ácidos de Lewis (LA) para catalisar o ataque nucleofílico ao grupo carbonilo pela amina, quer como agentes que facilitam a remoção da água no passo final.^{45b}



Esquema 42. Vias sintéticas para síntese de iminas.^{45b}

Neste sentido, optou-se por uma abordagem diferente, com recurso à adição de alguns compostos que atuam como catalisadores, nomeadamente, H_2SO_4 , ZnCl_2 e AlCl_3 (Esquema 43).



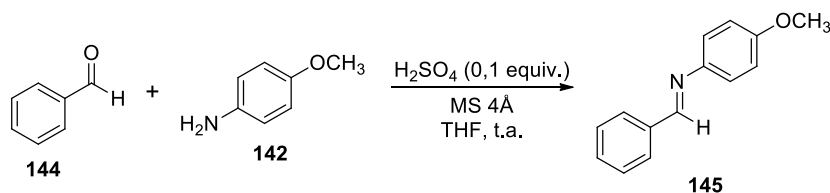
Esquema 43. Reação geral para síntese de iminas **143** catalisada por ácidos.

Tabela 10. Resultados obtidos para a reação descrita no Esquema 43.

Entrada	Substrato (equiv.)	Amina (equiv.)	Catalisador	Catalisador (equiv.)	Produtos (%)
1			H_2SO_4		----
2	1,0	1,0	ZnCl_2	0,1	----
3			AlCl_3		----

Mais uma vez, nenhum dos catalisadores se mostrou eficiente, pelo que se obteve apenas alguns vestígios de produtos não isoláveis por cromatografia.

Para avaliar se a falta de resultados estaria relacionada com a pouca reatividade das (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas nas condições utilizadas, decidiu-se realizar esta reação utilizando como material de partida um composto mais reativo, o benzaldeído **144** (Esquema 44).



Esquema 44. Síntese da imina **145** partindo de benzaldeído **144** como reagente de partida.

A uma solução de benzaldeído (0,377 mmol) em THF seco (2 mL) adicionou-se peneiros moleculares de 4Å (50 mg) em pó e *p*-anisidina (1,89 mmol). Por fim adicionou-se H_2SO_4 (0,0377 mmol). A mistura reacional foi então mantida em agitação vigorosa, em atmosfera de azoto e à temperatura ambiente.

A reação foi dada por concluída após 6,5 h, altura em que se verificou por TLC o total consumo do reagente de partida. Após extração em diclorometano, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e, após evaporação do solvente, obteve-se um sólido de cor acastanhada que foi enviado para estudos de RMN de ^1H .

Fazendo uma análise ao espectro de próton deste novo composto (Figura 6), foi-nos possível identificar inequivocamente o produto esperado **145**, que foi obtido quantitativamente.

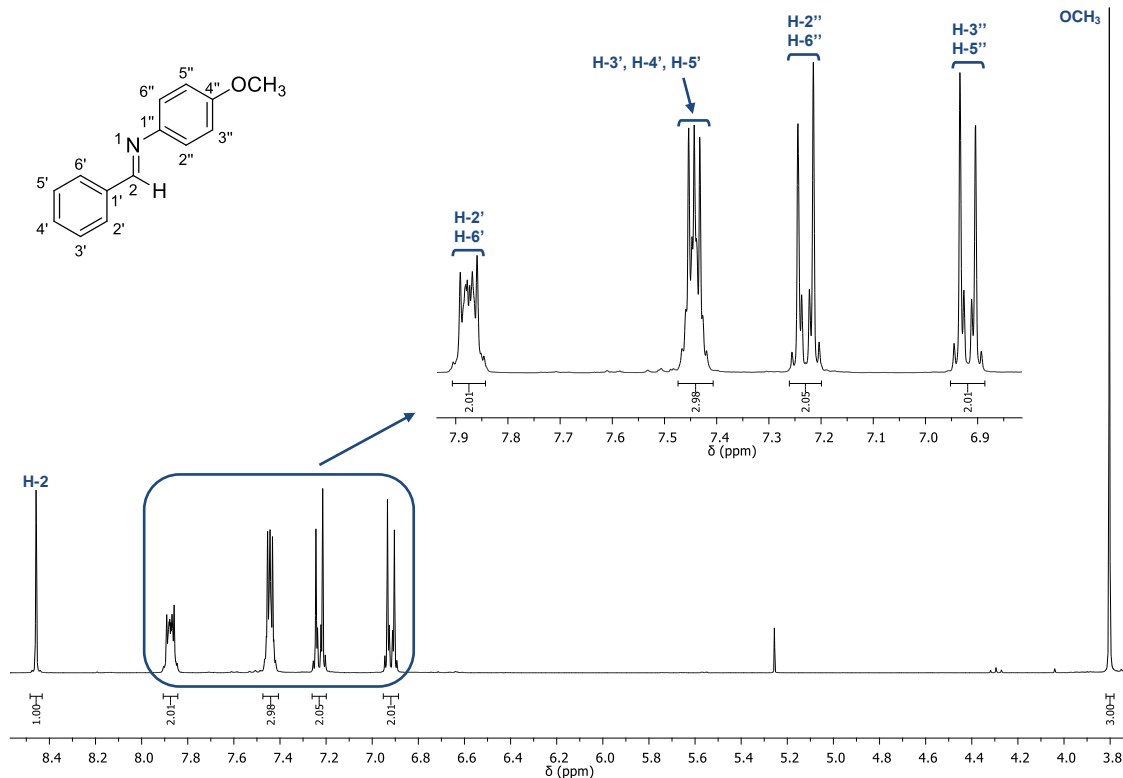
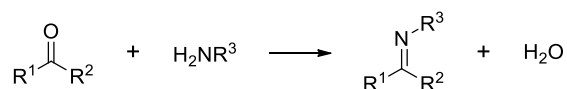


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H do produto **145**.

No que diz respeito à cinamilidenoacetofenona **136a**, o problema reside, certamente, no efeito da conjugação característico das cinamilidenoacetofenonas que as torna menos reativas para este tipo de reações.

Thienthong *et al.*^{45c} descrevem um método relativamente simples para a síntese de iminas a partir de aril- e arilalquilcetonas e uma variedade de aminas (Tabela 11). A reação descrita é promovida na ausência de solvente e com elevados rendimentos, sem ser necessário, em grande parte dos casos, a sua purificação. No entanto, esta reação apresentou uma limitação, só funcionou quando em presença do grupo hidroxilo na posição 2. As cetonas que não tinham presente este grupo não reagiram nestas condições (Tabela 11, Entradas 4, 6 e 8). Em todo o caso, os autores contornaram esta limitação adicionando uma pequena quantidade de metanol seco.

Tabela 11. Formação de iminas segundo o método descrito por Thienthong *et al.*^{45c}

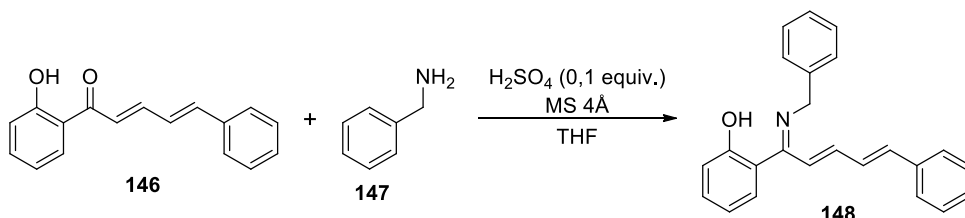


Entrada	R ¹	R ²	R ³	Temp. (°C)	Tempo (horas)	Rendimento (%)
1	2-Hidroxifenilo	2-Piridilo	H	20	40	100
2	2-Hidroxi-5-bromofenilo	2-Piridilo	H	20	90	80
3	2-Hidroxifenilo	2-Piridilo	Me	20	3	100
4	Fenilo	2-Piridilo	Me	20	24	100 ^a
5	2-Hidroxifenilo	Fenilo	Me	20	48	100
6	Fenilo	Fenilo	Me	20	42	100 ^{a,b}
7	2-Hidroxifenilo	Metilo	Me	20	20	100
8	Fenilo	Metilo	Me	20	108	75 ^{a,b}
9	2-Hidroxi-5-bromofenilo	2-Piridilo	Me	20	24	100
10	2-Hidroxi-4-metoxifenilo	Fenilo	Me	20	23	100
11	2-Hidroxifenilo	2-Piridilo	ⁱ Pr	20	15	100
12	2-Hidroxi-5-bromofenilo	2-Piridilo	ⁱ Pr	20	15	100
13	2-Hidroxi-4-metoxifenilo	Fenilo	ⁱ Pr	20	15	70
14	2-Hidroxifenilo	2-Piridilo	Bn	55	18	100
15	2-Hidroxifenilo	Fenilo	<i>R</i> -(+)- α -MeBn	55	6 dias	70
16	2-Hidroxifenilo	2-Piridilo	<i>R</i> -(+)- α -MeBn	55	14 dias	75 ^b

^a Adicionou-se uma pequena quantidade de metanol seco à cetona.

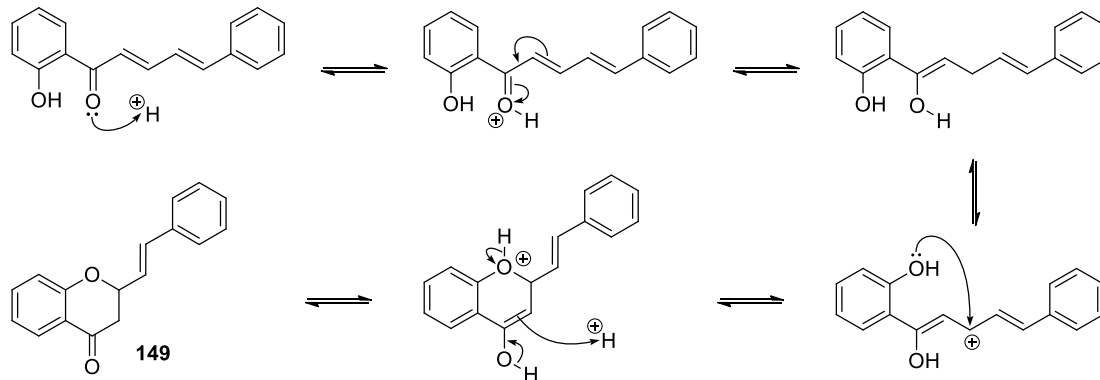
^b O produto não foi purificado.

Posto isto, decidiu-se reproduzir as condições descritas, usando como substrato a 2'-hidroxicinamilidenoacetofenona **146** (Esquema 45) e repetindo o procedimento experimental anteriormente descrito e que se mostrou eficaz na obtenção do composto **145**. Repetiu-se ainda, em simultâneo, a reação com o substrato **136a**, e adicionando algumas gotas de metanol seco, tal como descrito por Thienthong e colaboradores.^{45c}



Esquema 45. Síntese de ceto-iminas segundo as condições descritas por Thienthong et al.^{45c}

Também não se obteve sucesso na obtenção do produto desejado utilizando estas condições. Na reação em que foi utilizado o composto **146** (com o grupo hidroxilo na posição 2') obteve-se um produto novo que se verificou por RMN de ¹H ser o composto **149**, resultado da ciclização em condições ácidas do reagente de partida **146** (Esquema 46).

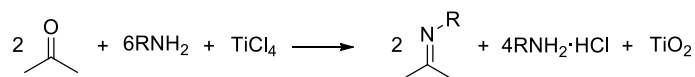


Esquema 46. Ciclização da 2'-hidroxicinamilidenoacetofenona **146**.

Quanto à reação com o substrato sem substituintes (composto **136a**), adicionou-se 3 gotas de metanol seco sem que se obtivesse qualquer resultado. Mesmo após colocar a reação a refluxo e tentar forçar a condensação por adição de H₂SO₄ até perfazer 0,6 equiv., apenas se observou a degradação do reagente de partida.

Dada a dificuldade sentida em promover esta reação de condensação, avançou-se para uma estratégia já descrita na literatura por Oshima e colaboradores⁴⁷ para a síntese de *N*-benzil-iminas. Nesta síntese, os autores utilizam tetracloreto de titânio como ácido de Lewis (Esquema 47).

Mecanicamente, esta reação apresenta dois aspetos importantes: coordenação do átomo de oxigénio do grupo carbonilo com o átomo de titânio, que torna o grupo carbonilo mais reativo para reação com a amina, seguida da transferência do átomo de oxigénio do grupo carbonilo para o complexo de titânio.



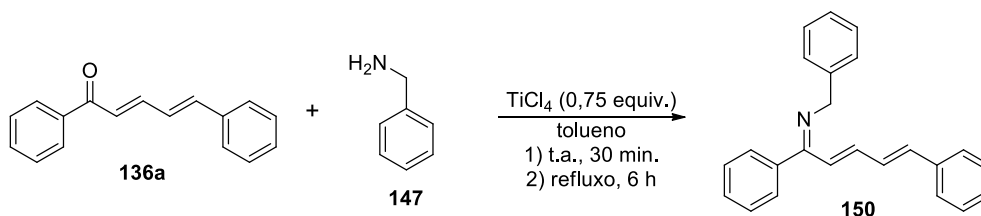
Esquema 47. Esquema geral de síntese de iminas proposta por Oshima e colaboradores.⁴⁷

Com base no procedimento descrito, adicionou-se uma solução de tetracloreto de titânio (0,75 equiv.) em tolueno a uma solução de cinamilidenoacetofenona (1 equiv.) e benzilamina (4,5 equiv.) em tolueno, a 0 °C. A mistura resultante foi mantida em agitação por 30 minutos à temperatura ambiente e depois, por 6 horas a refluxo. Adicionou-se éter dietílico à mistura reacional e filtrou-se, lavando o precipitado. O solvente foi removido a pressão reduzida, e o resíduo obtido foi examinado. Verificou-se a formação de um sólido insolúvel após adição do éter dietílico que, após alguns estudos, se veio a identificar como sendo resultante dos complexos formados entre o titânio e a amina.

Os resultados obtidos por RMN de ¹H da mistura reacional após filtração não foram conclusivos, pelo que se optou por reproduzir a reação seguindo o procedimento modificado para síntese de iminas com recurso a tetracloreto de titânio descrito por Carlson e colaboradores.⁴⁸ Este procedimento veio introduzir uma modificação ao usado anteriormente. Assim, segundo os autores, o processo é otimizado quando se faz reagir em primeiro lugar a amina com o tetracloreto de titânio, que forma complexos mais eficientes para a posterior condensação com o substrato. Carlson *et al.*⁴⁸ defendem que esta reação entre o tetracloreto de titânio, que é um ácido de Lewis, e a base de amina é rápida. O reagente que interage com o grupo carbonílico não é a amina livre nem o tetracloreto de titânio livre. Como os complexos se encontram em equilíbrio, a concentração deste complexo reativo é dependente das proporções relativas iniciais da amina e do tetracloreto de titânio na mistura reacional. A constante de equilíbrio da formação destes complexos dependerá, provavelmente, da natureza da amina. Com diferentes aminas, as proporções iniciais de amina e tetracloreto de titânio deverão ser ajustadas por forma a alcançar uma concentração de complexo reativo suficiente. Mesmo quando tais condições são geradas, poderá ainda ser necessário o uso de um excesso de reagentes para promover uma rápida conversão do substrato.⁴⁸

Seguindo o procedimento descrito (Esquema 48), a uma solução de *p*-anisidina (94,8 mg, 0,77 mmol) em tolueno (0,5 mL), arrefecida a 0 °C, adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de TiCl₄ (0,017 mmol) em tolueno. A mistura resultante foi mantida sob atmosfera de azoto em agitação vigorosa por um período de 15 minutos após o qual se adicionou, gota-a-gota, uma solução de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (40 mg, 0,17 mmol) em tolueno seco (0,5 mL).

Ao introduzir esta modificação observou-se, pela primeira vez, a presença da imina pretendida **150** nos produtos da reação. Procedeu-se à purificação do produto obtido por TLC preparativa usando como eluente uma mistura de hexano/AcOEt (9:1) da qual se obtiveram duas frações, a primeira correspondente ao reagente de partida (18%) e a segunda ao novo produto (7%). Os resultados de RMN permitiram comprovar a presença da imina **150** na segunda fração, ainda que contaminada com o substrato. Esta mistura poderá ser resultado da hidrólise da imina nas placas de TLC preparativa, ou mesmo da própria instabilidade deste produto. Ao fazer um TLC à amostra enviada para estudos de RMN, foi possível comprovar isso mesmo. O produto da reação praticamente desapareceu para se reconverter no reagente de partida, pelo que se assumiu a possibilidade deste produto ser instável quer na sílica utilizada na purificação, quer em clorofórmio deuterado.



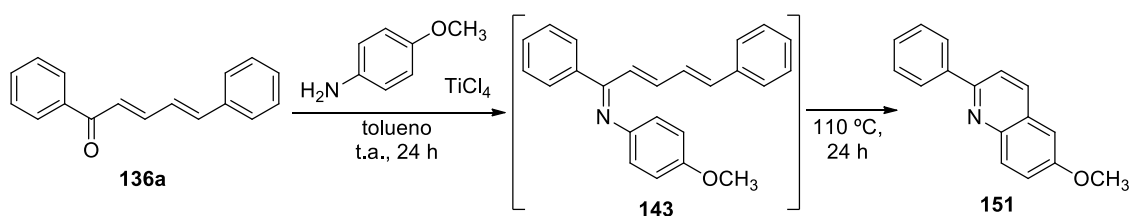
Esquema 48. Síntese da ceto-imina **150** segundo o procedimento de tetracloreto de titânio modificado de Carlson e colaboradores.⁴⁸

Tendo em conta estes resultados, optou-se por usar uma amina que originasse um produto mais estável e de fácil identificação por RMN. Com essa finalidade escolheu-se a *p*-anisidina, pela sua reatividade superior e também pela presença do grupo metoxilo na amina que surge como um pico característico no espectro de RMN de ¹H.

De facto, reunindo todas estas condições, observou-se, pela primeira vez, o consumo quase total do reagente de partida após 3 horas em agitação vigorosa à temperatura ambiente, com a obtenção apenas do produto pretendido, e sem o aparecimento de produtos secundários indesejados. Ao tentar forçar a reação a avançar

até ao total consumo dos reagentes, mantendo-a em agitação vigorosa à temperatura ambiente até perfazer 24 horas, obteve-se uma regressão, com reaparecimento do reagente de partida e um novo produto reacional. Com o intuito de perceber que outro novo composto estaria a ser formado, optou-se por dividir a mistura reacional em duas partes, enviando uma para RMN após filtração e deixando a outra a refluxo.

Após manter a segunda porção durante 24 horas a refluxo, observou-se por TLC a formação de um novo produto que se veio a identificar por RMN como sendo uma quinolina resultante da perda de um fragmento por parte da imina previamente formada (Esquema 49). A síntese deste composto será discutida em maior detalhe no Capítulo 2.4.



Esquema 49. Obtenção do produto **151**.

Quanto à síntese da imina pretendida, continuavam os problemas de decomposição, pelo que se decidiu repetir a reação e enviar o crude diretamente para estudos de RMN de ^1H , procedendo apenas a uma filtração com algodão para remoção dos complexos de titânio precipitados com AcOEt.

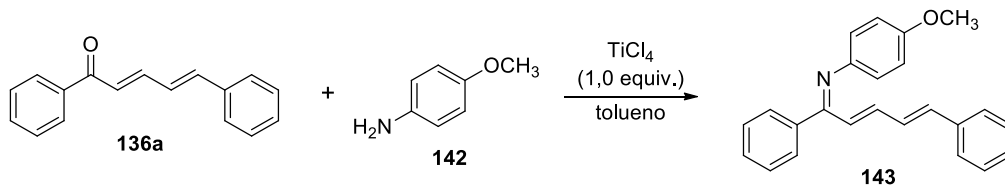
Os resultados destes estudos vieram a comprovar a abundância da imina, tal como se havia observado por TLC, e também a presença do reagente de partida, assim como alguma contaminação com amina, que também seria de esperar, dado o excesso usado na reação.

Repetindo a reação, mas desta vez com 1 equivalente molar de tetracloreto de titânio, observou-se por TLC, e pela primeira vez, o total consumo do reagente de partida após 4 horas em agitação à temperatura ambiente. Tal como descrito por Carlson *et al.*,⁴⁸ a proporção relativa entre o titânio e a amina e o substrato mostrou-se determinante para esta reação.

Posteriormente observou-se ainda uma forte dependência do tempo de reação em função da temperatura (Tabela 12). Inicialmente promoveram-se estas reações à temperatura ambiente (sensivelmente 15 °C), obtendo o total consumo do reagente de

partida após 4 horas. Ao reproduzir a mesma reação a uma temperatura de 30 °C foi possível obter este mesmo resultado num intervalo de tempo de 10 minutos.

Tabela 12. Estudo da influência da temperatura na síntese de ceto-iminas **143**.



Entrada	Temperatura (°C)	Tempo de reação* (minutos)
1	15 (t.a.)	240
2	30	10

* Controlado por TLC

A purificação da imina **143** mostrou ser bastante difícil dada a sua instabilidade aos métodos e materiais de purificação mais comuns. As diversas tentativas de purificação com técnicas envolvendo o uso de sílica (cromatografia por coluna ou placa) não possibilitaram a obtenção do composto puro, dado este degradar-se rapidamente. Este foi, possivelmente, um dos maiores obstáculos na obtenção deste intermediário. Ao perceber a sua instabilidade em sílica, decidiu-se testar a purificação recorrendo a uma coluna de alumina, usando como eluente o tolueno, dado este eluente ser adequado para esta fase estacionária, e promover uma boa separação dos produtos reacionais em questão. Desta forma, foi possível obter a ceto-imina **143** de forma eficaz com um bom rendimento de 79%.

2.1.1. Caracterização estrutural da (*E,E*)-1,5-difenil-*N*-(4-metoxifenil)-penta-2,4-dien-1-imina **143**

A (*E,E*)-1,5-difenil-*N*-(4-metoxifenil)-penta-2,4-dien-1-imina **143** foi estudada exhaustivamente por ressonância magnética nuclear de forma a confirmar inequivocamente a sua estrutura. Todos os prótons e carbonos foram assinalados com recurso a estudos bidimensionais de ressonância magnética nuclear, nomeadamente, COSY, HSQC, HMBC e NOESY.

Fazendo uma primeira análise ao espectro de RMN de ^1H (Figura 8) e observando a zona expectável para o aparecimento do sinal característico do grupo

metoxilo presente no anel aromático diretamente ligado ao átomo de nitrogénio, verificou-se a existência de dois sinais distintos com desvios químicos de δ 3,72 ppm e δ 3,85 ppm com uma proporção relativa de 1:3, respetivamente, determinada pelo RMN de ^1H (Figura 8). Trata-se pois, de uma mistura de isómeros (Figura 7) inseparáveis por cromatografia, à qual foi possível fazer a atribuição relativa com recurso ao espectro de correlação espectroscópica de efeito nuclear de *Overhauser* (NOESY). Esta análise será discutida em pormenor posteriormente.

Assim, dado se estar perante uma mistura isomérica, a análise dos espectros não foi trivial e como tal, decidiu-se adaptar um sistema de nomenclatura atribuindo m ao produto minoritário e M ao produto maioritário, sempre que foi possível fazer a respetiva distinção (Figura 7, ver parte experimental 4.3.1).

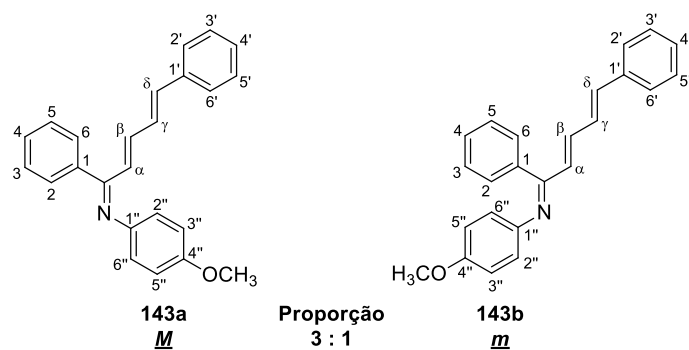


Figura 7. Mistura de isómeros de (*E,E*)-1,5-difenil-*N*-(4-metoxifenil)-penta-2,4-dien-1-imina **143** obtida.

Relativamente ao espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **143**, é possível observar que os sinais correspondentes às ressonâncias dos protões H-2,6 são os que apresentam o maior desvio químico, já que estes são os protões que sofrem o maior efeito de desproteção devido ao grupo ceto-imina. O sinal apresenta-se como um multipeto com um desvio químico entre δ 7,66 e 7,69 ppm.

Os sinais correspondentes às ressonâncias dos protões H- α e H- δ surgem a δ 6,52 ppm e δ 6,67 ppm, respetivamente, e puderam ser confirmados com o auxílio da análise efetuada quer ao espectro de HSQC (Figura 10), quer ao espectro de HMBC.

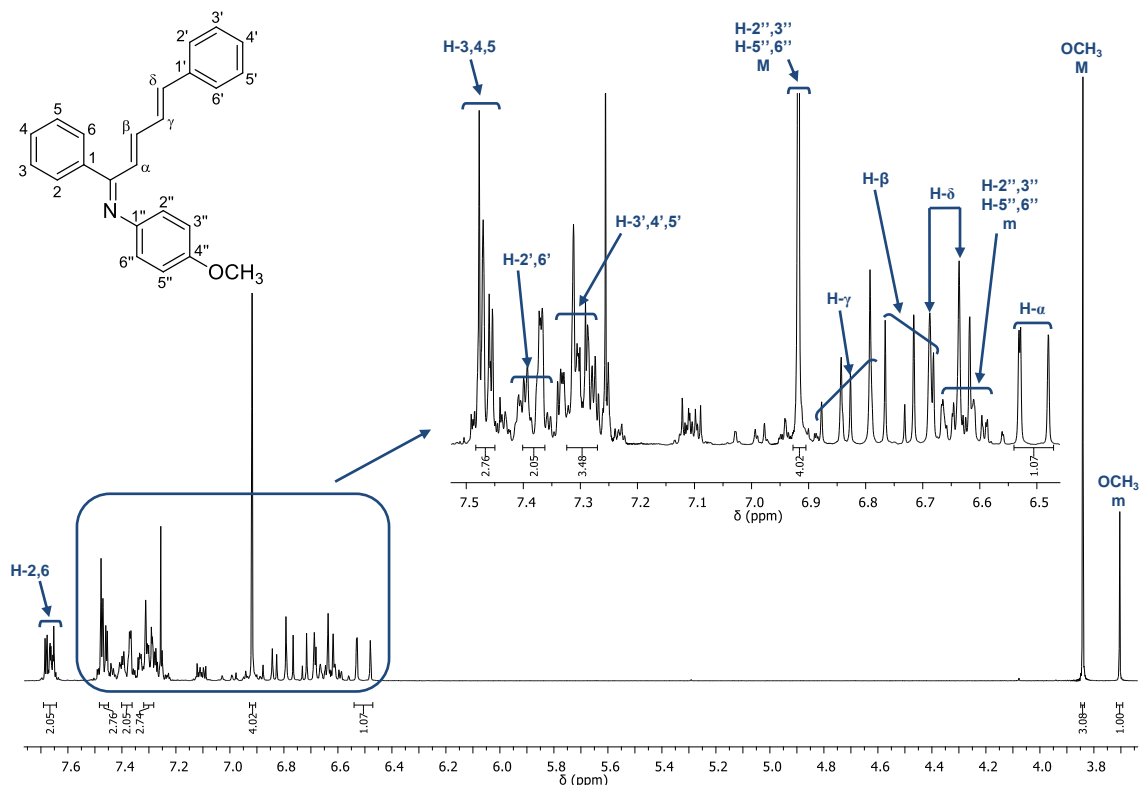


Figura 8. Espectro RMN de ^1H da *(E,E)*-1,5-difenil-*N*-(4-metoxifenil)-penta-2,4-dien-1-imina **143**.

Fazendo uma análise aos sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons das ligações $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -di-insaturadas, foi possível determinar a configuração das mesmas. O sinal correspondente à ressonância do H- α surge a δ 6,52 ppm sob a forma de um duplo duplete com constantes de acoplamento de J 15,2 Hz e J 0,61 Hz. A constante de acoplamento de J 15,2 Hz é característica de uma ligação do tipo *trans* (*E*). A δ 6,67 ppm surge um duplete com uma constante de acoplamento J 15,3 Hz correspondente à ressonância do H- δ . Pode ainda observar-se nesta região do espectro de RMN de ^1H o sinal correspondente à ressonância do H- β que surge sob a forma de um duplo duplete a δ 6,73 ppm com constantes de acoplamento de J 15,2 Hz e J 10,3 Hz. Por sua vez, o sinal correspondente à ressonância do H- γ surge a δ 6,84 ppm sob a forma de um duplo duplete com constantes de acoplamento de J 15,3 Hz e J 10,3 Hz. Mais uma vez, a constante de acoplamento de J 15,3 Hz é característica de uma ligação do tipo *trans* (*E*).

Observa-se ainda neste espectro um singuleto a δ 6,93 ppm, cuja integração corresponde a quatro prótons equivalentes, atribuído à ressonância dos prótons H-2'',3'',5'',6'' da forma isomérica maioritária (*M*). Na forma isomérica minoritária (*m*), o sinal correspondente à ressonância destes prótons surge na forma de um multiplete a δ 6,60–6,68 ppm.

Todos os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos do composto **143** foram inequivocamente assinalados (Figura 9) com recurso à análise pormenorizada dos espectros de HSQC (Figura 10) e HMBC (Figura 12). De referir que, dado se estar perante uma mistura de dois isómeros **143a** e **143b** (Figura 7), os sinais de carbono observados no espectro de RMN de ^{13}C se encontram na sua maioria duplicados.

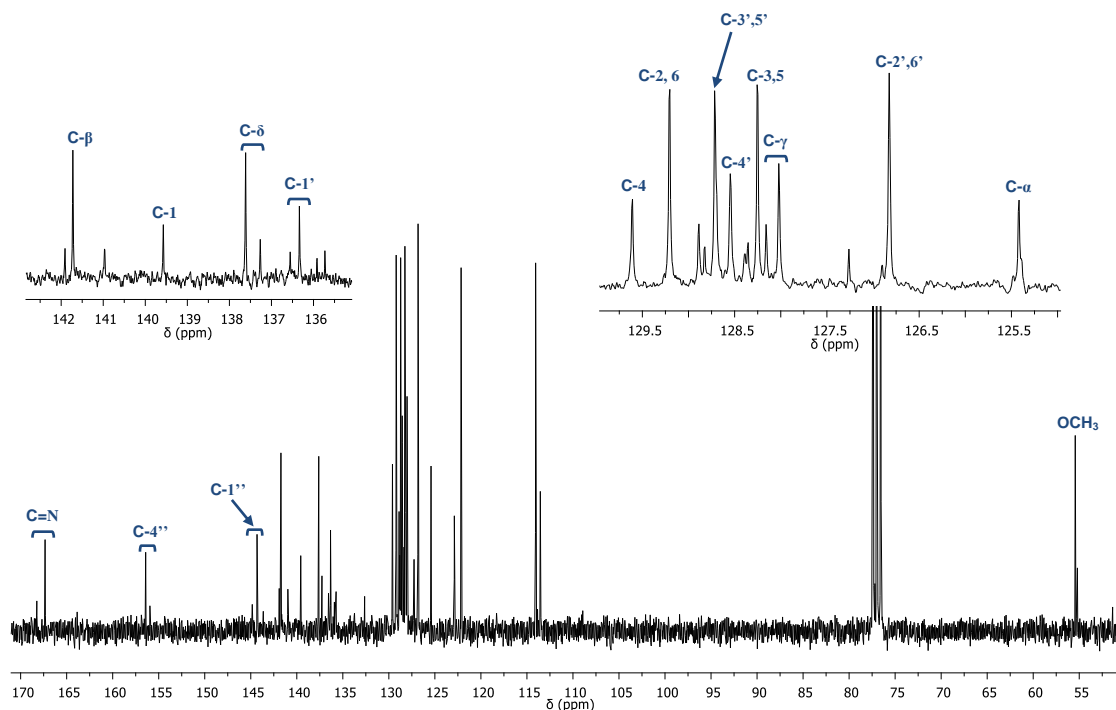


Figura 9. Espectro RMN de ^{13}C da (E,E)-1,5-difenil-N-(4-metoxifenil)-penta-2,4-dien-1-imina **143**.

Seguidamente apresentam-se algumas das correlações mais importantes observadas por HSQC e HMBC.

Os sinais a δ 167,4 (M) e 168,2 (m) ppm correspondem à ressonância do átomo de carbono mais desprotegido da molécula **143**, o carbono do grupo ceto-imina (C=N). Este átomo de carbono apresenta no espectro de HMBC uma correlação a longa distância com H- β , o que permite confirmar a atribuição deste próton feita no espectro de RMN de ^1H . O carbono do grupo ceto-imina apresenta ainda neste espectro uma correlação com os prótons H-2 e H-6 do anel A. Recorrendo ao espectro de HSQC, o carbono diretamente ligado ao próton β foi identificado a δ 141,7 (M) e 141,9 (m) ppm (Figura 10) e os carbonos C-2 e C-6 a δ 129,2 ppm.

A atribuição do sinal correspondente à ressonância de H- δ foi confirmada pela correlação a longa distância com C- β observada no espectro de HMBC. Por sua vez, o espectro de HSQC permitiu identificar o sinal correspondente à ressonância de C- δ a

δ 137,3 (*m*) e 137,6 (*M*) ppm. No espectro de HMBC foi possível correlacionar o sinal correspondente à ressonância de C- δ com os prótons H-2',6' e H- β , confirmando estas atribuições. A atribuição do sinal correspondente à ressonância de H- α foi confirmada pela correlação a longa distância com C- β observada no espectro de HMBC.

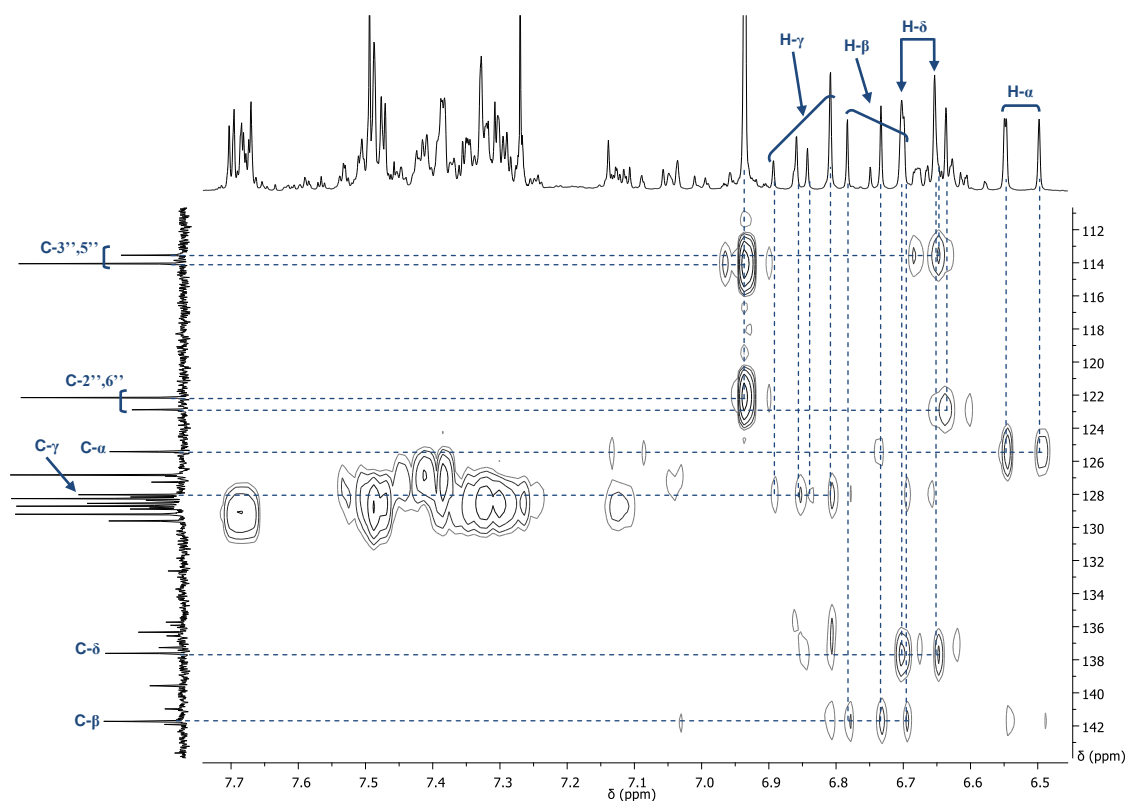


Figura 10. Espectro HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) da (*E,E*)-1,5-difenil-*N*-(4-metoxifenil)-penta-2,4-dien-1-imina **143**.

Uma correlação a longa distância (3J) entre o H- γ e o C-1' é observada no espectro de HMBC (Figura 11). A identificação deste carbono permite confirmar neste espectro a atribuição do sinal correspondente à ressonância dos H-3',4',5' a δ 7,28–7,35 ppm.

Por análise do espectro de HMBC (Figura 12), foi possível atribuir o sinal correspondente a C-4'' a δ 156,0 (*m*) e δ 156,4 (*M*) ppm, por correlação a longa distância (3J) entre os prótons OCH_3 e este carbono. Observou-se ainda a correlação entre o sinal correspondente aos prótons H-2'',3'',5'',6'' (*M*) sob a forma de singuleto a δ 6,93 ppm e o carbono C-4''. A correlação deste carbono (C-4'') e o sinal sob a forma de multipletto a δ 6,60–6,68 ppm correspondente aos prótons H-2'',3'',5'',6'' do composto minoritário é também observada neste espectro e confirma a sua atribuição no espectro de próton.

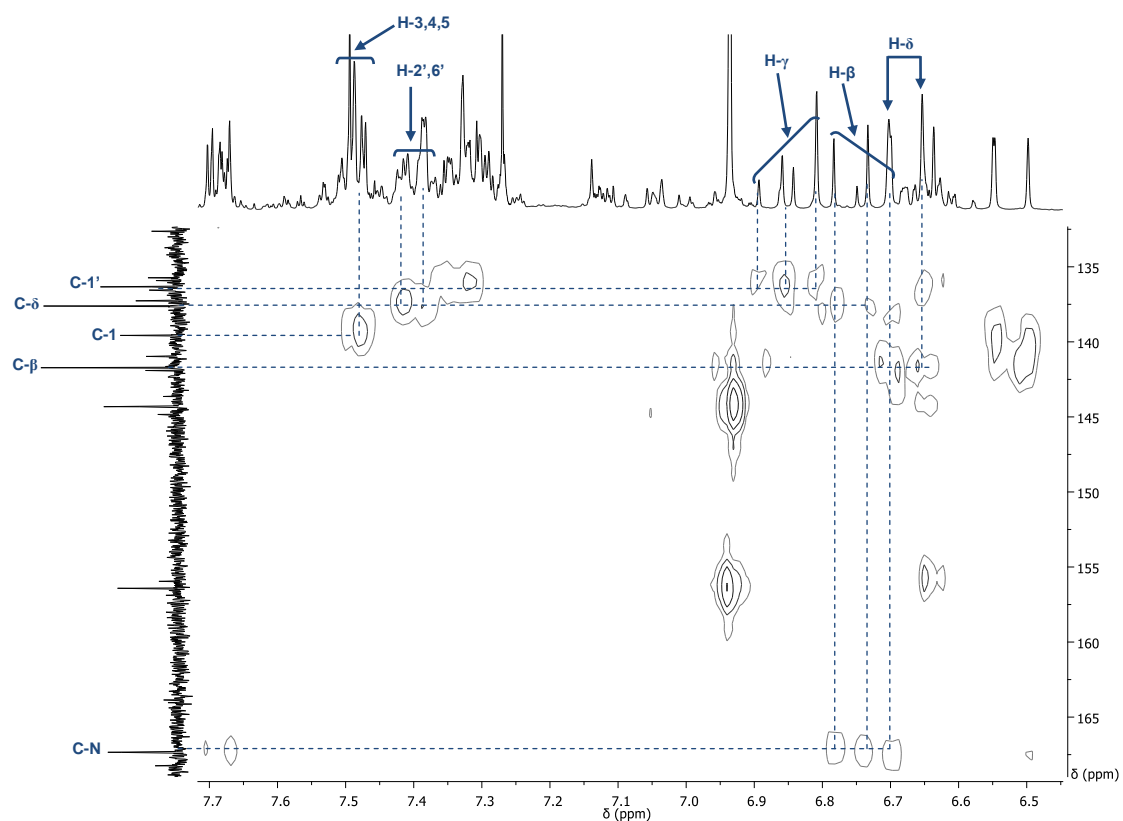


Figura 11. Ampliação do espectro HMBC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) da (E,E)-1,5-difenil-N-(4-metoxifenil)-penta-2,4-dien-1-imina **143**.

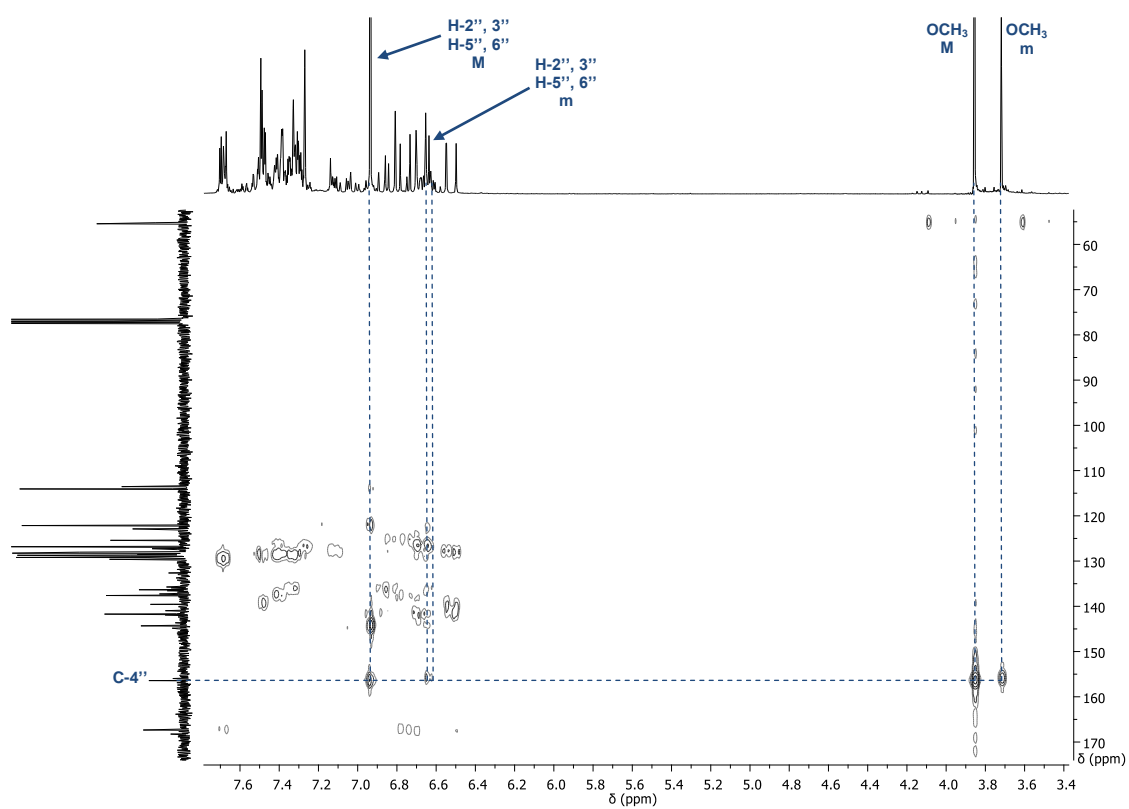


Figura 12. Espectro HMBC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) da (E,E)-1,5-difenil-N-(4-metoxifenil)-penta-2,4-dien-1-imina **143**.

Fazendo uma análise ao espectro de correlação espectral de efeito nuclear de *Overhauser* (Figura 13), foi possível determinar inequivocamente a conformação e configuração da forma isomérica maioritária deste produto (Figura 14), assim como confirmar a respetiva configuração da cadeia insaturada.

O efeito nuclear de *Overhauser* observado entre o sinal correspondente ao próton H- α e H-2'',6'' (Figura 14) não deixa margem para dúvidas quanto à forma isomérica maioritária **143a** (Figura 7). Este efeito é também visível entre H- α e H- γ , facto que é concordante com a configuração *E* da dupla ligação C α /C β inicialmente definida para este sistema com base nas constantes de acoplamento observadas ($J \approx 15$ Hz, *trans*) para os sinais correspondentes às ressonâncias destes prótons. Neste espectro observa-se ainda uma forte correlação entre os prótons H-2',6' com o H- γ e H- δ (Figura 7), o que permite atribuir à dupla ligação C γ /C δ uma configuração *E*, mais uma vez de acordo com o determinado com base nas constantes de acoplamento observadas ($J \approx 15$ Hz, *trans*) para os sinais correspondentes às ressonâncias destes prótons.

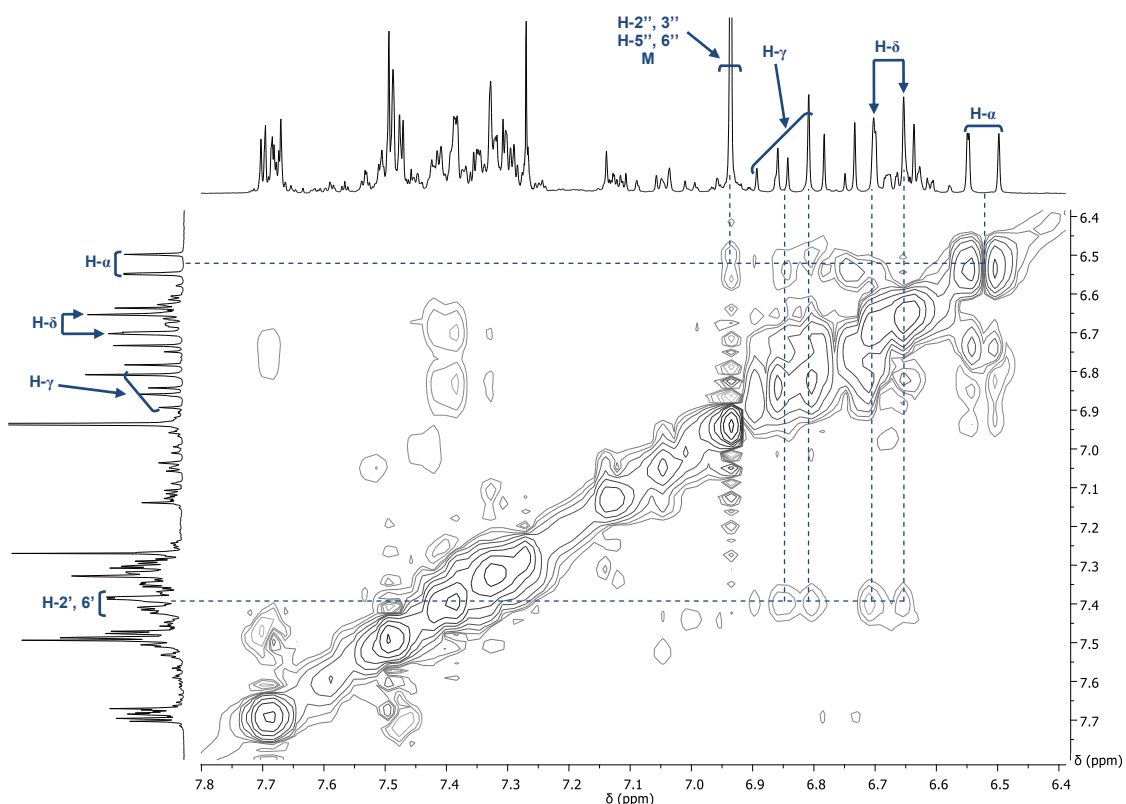


Figura 13. Espectro de NOESY da (*E,E*)-1,5-difenil-*N*-(4-metoxifenil)-penta-2,4-dien-1-imina **143**.

Pode-se, portanto, concluir que o sistema diénico do composto **143** apresenta uma configuração *E/E* segundo a representação demonstrada na Figura 7 para o composto maioritário.

A análise do espectro de NOESY desta mistura permite ainda confirmar a atribuição do singuleto a δ 6,93 ppm correspondente aos prótons H-2'',3'',5'',6'', como pertencendo ao composto maioritário, uma vez que apresenta uma forte correlação com o singuleto a δ 3,85 ppm correspondente ao OCH₃ maioritário. A mesma correlação se verifica entre o sinal correspondente ao OCH₃ minoritário e o multiplete a δ 6,60–6,68 ppm correspondente aos prótons H-2'',3'',5'',6'' do produto minoritário.

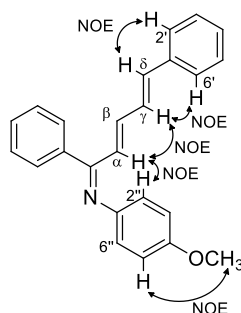
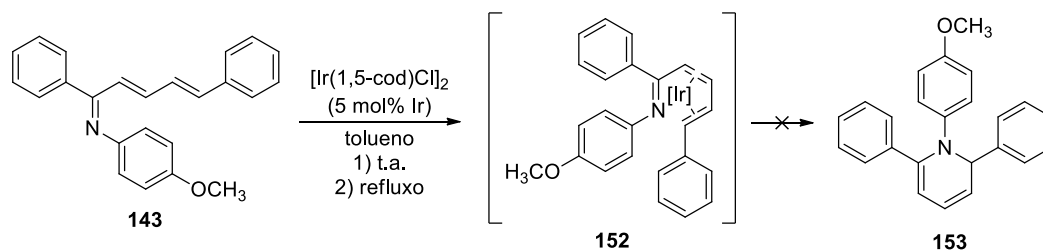


Figura 14. Correlações NOE observadas para o isômero maioritário (**M**) da (*E,E*)-1,5-difenil-*N*-(4-metoxifenil)-penta-2,4-dien-1-imina **143a**.

2.2. Síntese de 1,2-di-hidropiridinas via eletrociclização de iminas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -di-insaturadas

De acordo com os resultados descritos no capítulo anterior, que levaram à obtenção de derivados de quinolina por aquecimento a refluxo da mistura reacional após obtenção da imina, decidiu-se optar por uma via de síntese alternativa para preparação da 1,2-di-hidropiridina.

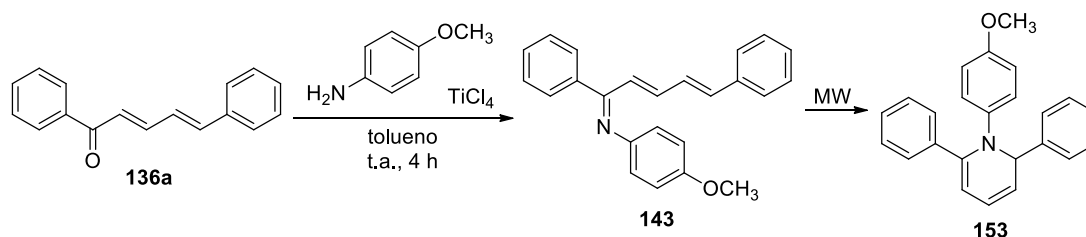
Estudos realizados na presença de irídio,⁴⁹ permitiram promover a reatividade de compostos carbonílicos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -di-insaturados para a adição conjugada 1,6 de ácidos aril- borónicos segundo a formação de um intermediário de coordenação deste complexo metálico com o sistema diénico dos respetivos compostos. Com esta ideia em mente, decidiu-se partir para uma reação catalisada por um complexo de irídio com o objetivo de facilitar a reação de eletrociclização da imina **143** (Esquema 50).



Esquema 50. Proposta para obtenção de 1,2-di-hidropiridinas via aza-eletrociclização catalisada por irídio.⁴⁹

A uma solução de imina em tolueno, adicionou-se os complexos de irídio e colocou-se a mistura reacional em agitação vigorosa à temperatura ambiente. Após um período de 24 horas, não se observou a formação de nenhum novo composto recorrendo à análise por TLC, pelo que se aqueceu à temperatura de refluxo por um intervalo de tempo também de 24 horas. Ao controlar a reação por TLC verificou-se o desaparecimento da imina, que deu lugar a produtos de decomposição desconhecidos.

Tendo em conta a dificuldade em induzir a eletrociclização da imina nas condições previamente descritas, decidiu-se abordar novamente o fornecimento de energia por radiação de micro-ondas. Começou-se assim por proceder à síntese da imina segundo o procedimento descrito anteriormente (ver capítulo 2.1). Após a sua obtenção, transferiu-se a mistura reacional resultante, sem mais manipulações, para um tubo selado no qual se fez incidir radiação de MW em intervalos de tempo de 5 minutos (Esquema 51). Optou-se pela não manipulação da mistura reacional nesta fase uma vez que, neste período ainda não era conhecido um método de purificação da imina que não resultasse na sua decomposição.



Esquema 51. Síntese da 1,2-di-hidropiridina **153** recorrendo a radiação com MW da imina **143**.

A reação foi controlada por TLC entre cada intervalo de radiação de MW, pelo que, após 10 minutos a 600W seguidos de 5 minutos a 800W, se deu por concluída a reação, uma vez que se verificou o aparecimento de um novo produto, não se observando progressão significativa da reação após o último intervalo de tempo a que esteve submetida a MW. Decidiu-se então proceder à purificação da amostra com o intuito de caracterizar este novo composto apesar de haver ainda presente na mistura

reacional uma grande parte da imina e reagente de partida (resultante da hidrólise da imina). Fez-se precipitar os complexos de titânio em acetato de etilo e isolaram-se os produtos por TLC preparativa usando como eluente uma mistura de hexano/AcOEt (9:1). Da 1ª fração, constituída pelo composto desejado **153**, obteve-se 19,3 mg (33%). Foi recuperado na 2ª fração 3,5 mg (9%) do reagente de partida **136a**. A 3ª fração era constituída pelo composto **143** (6,4 mg, 11%).

Estudos de RMN de ^1H vieram a comprovar que o produto recolhido na 1ª fração se tratava de facto da 1,2-di-hidropiridina **153** pretendida, 2,6-difenil-1-(4-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridina (Figura 15).

Fazendo uma breve análise do espectro de RMN de ^1H da 1,2-di-hidropiridina obtida, facilmente se identificam os 4 sinais característicos do anel de di-hidropiridina. Nomeadamente a δ 5,37 ppm observa-se um sinal em forma de duplete gerado pela ressonância do protão H-2 com J 6,5 Hz. A um desvio químico de δ 5,68 ppm observa-se o sinal em forma de duplo duplete de dupletos correspondente à ressonância do protão H-3 com J 9,0 Hz, J 6,5 Hz e J 0,7 Hz. O sinal correspondente à ressonância de H-5 surge na forma de duplo duplete a δ 5,90 ppm e com J 5,6 Hz e J 0,7 Hz. A δ 6,25 ppm encontra-se um sinal em forma de duplo duplete de dupletos correspondente à ressonância de H-4 com J 9,0 Hz, J 5,6 Hz e J 0,7 Hz.

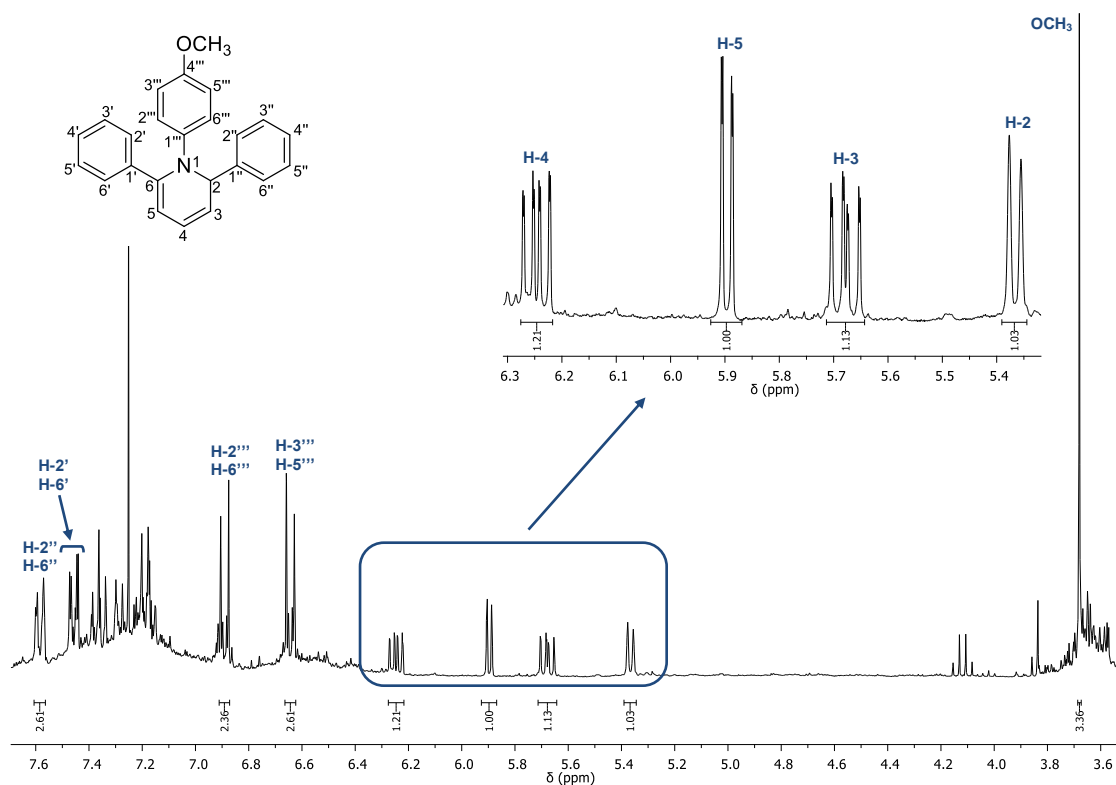


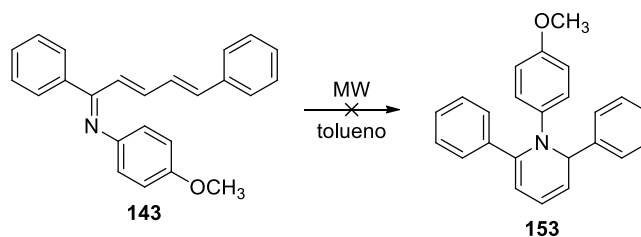
Figura 15. Espectro RMN de ^1H da 2,6-difenil-1-(4-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridina.

Após submeter a amostra para RMN, realizou-se um TLC para averiguar a sua estabilidade nestas condições tendo em conta que, segundo a literatura, de um modo geral, as di-hidropiridinas são estáveis por vários dias se mantidas diluídas em éter e armazenadas a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.^{31b} No entanto, armazenando as di-hidropiridinas puras, mesmo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, resultaria na sua decomposição numa série de componentes desconhecidos.^{31b} O resultado do teste veio a comprovar as suspeitas, e o produto encontrava-se já num estado de decomposição bastante evidente, observando-se a reconversão em reagente de partida **136a**. De acordo com o baixo grau de pureza obtido nos estudos de RMN apontou-se ainda para a possibilidade de haver degradação deste produto durante o processo de purificação devido à interação com a sílica, facto que se veio a comprovar mais tarde.

O grau de decomposição do composto levou a tentar uma nova purificação. Tendo em conta as suspeitas relativas à decomposição em contacto com a sílica, optou-se por fazê-lo de forma rápida para minimizar este fator. Recorreu-se ao uso de um funil de placa porosa com cerca de 1 cm de sílica, com o qual se fez a recolha de várias frações com volumes pequenos (10 mL). Ainda assim observou-se por TLC a presença de produtos de decomposição da di-hidropiridina na primeira fração extraída. Para além do problema da instabilidade da imina às técnicas de purificação mais usuais recorrendo à sílica como fase estacionária, encontraram-se ainda os mesmos problemas relativamente à di-hidropiridina.

Após se ter alcançado o produto pretendido e conhecendo agora o seu comportamento, decidiu-se proceder à sua síntese a partir da imina após filtração dos complexos de titânio, evitando assim a sua possível intervenção na reação.

Começou-se por tentar promover a reação recorrendo a radiação com micro-ondas apenas com a imina em tolueno seco, isto é, reproduzindo as condições com as quais se obteve a eletrociclicização, mas desta feita tentando ter apenas presente no meio reacional o intermediário **143** (Esquema 52).

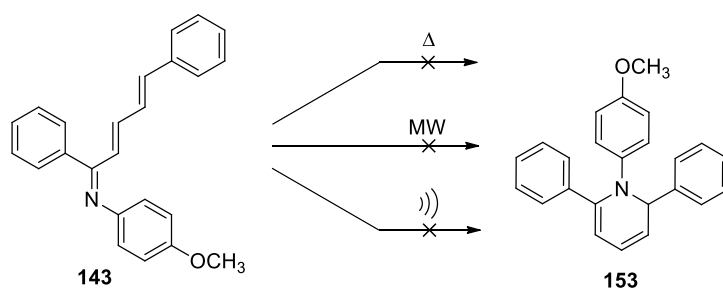


Esquema 52. Proposta para reação de aza-eletrociclicização de **143** promovida por micro-ondas.

Esta reação não levou à formação de qualquer produto, nem tão pouco à degradação do substrato **143**. Curiosamente, quando sujeito a condições limites em que a radiação de MW, aplicada de forma contínua (800W, 15 min.), permitiu alcançar temperaturas na ordem dos 150 °C no meio reacional, este composto não sofreu qualquer degradação.

Seguiu-se para uma segunda tentativa, na qual se submeteu o substrato **143**, nas mesmas condições descritas para a reação anterior, a ultrassons por um período de 3 horas, também sem qualquer resultado (Esquema 53).

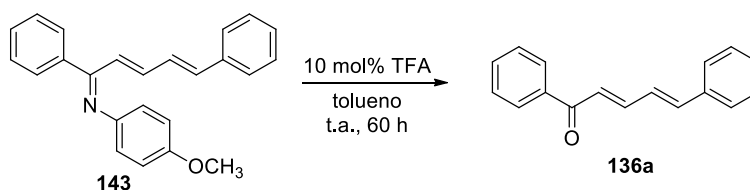
Finalmente voltou-se ao método clássico, promovendo esta mesma reação por aquecimento durante 24 horas a refluxo (Esquema 53). Mais uma vez não se verificou qualquer reação pelo que foi possível recuperar o substrato na totalidade.



Esquema 53. Tentativas de eletrociclicização partindo da imina **143**.

Dado o insucesso obtido até então na reação de eletrociclicização partindo da imina **143**, suspeitou-se da hipótese de haver formação de HCl no meio reacional como produto secundário devido à presença do tetracloreto de titânio e que este estaria envolvido no mecanismo de formação da 1,2-di-hidropiridina **153**. Com base neste conceito, fez-se ainda um ensaio usando ácido trifluoroacético.

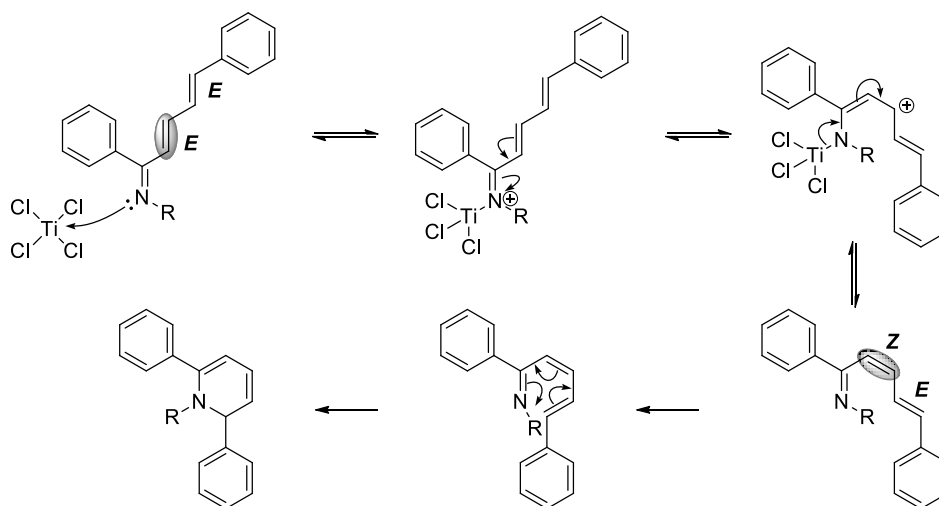
Mais uma vez não se obteve o produto pretendido, pelo contrário, a imina reconverteu-se na sua totalidade na cinamilidenoacetofenona **136a** correspondente, após um período de 60 horas em agitação à temperatura ambiente (Esquema 54).



Esquema 54. Reação da ceto-imina **143** em tolueno na presença de TFA.

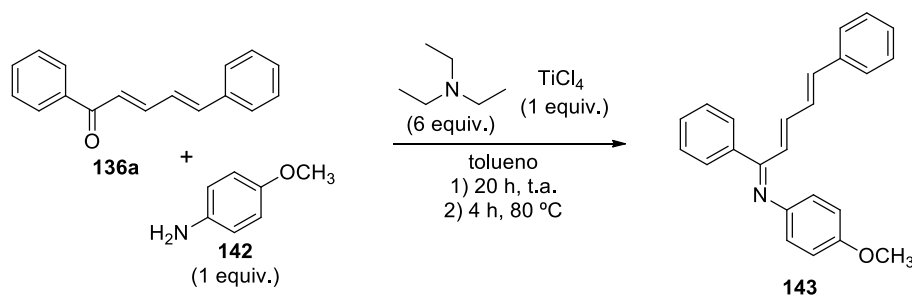
Estes factos levaram a tirar algumas conclusões acerca da estabilidade da imina **143**. Até este ponto, apenas havia sido possível convertê-la na di-hidropiridina **153** via eletrociclicização em condições muito particulares (por radiação com MW da mistura reacional resultante da síntese de **143**). Em contrapartida, foi possível observar a sua decomposição, quer por hidrólise quando em contacto com a sílica, quer na presença de TFA.

De acordo com as tentativas descritas para promover a formação das 1,2-di-hidropiridinas chegou-se ainda a uma conclusão importante. Os complexos de titânio formados na reação de condensação da amina primária com a cinamilidenoacetofenona terão um papel determinante no passo de aza-eletrociclicização. Este facto pode ser justificado pela necessidade de inversão da configuração da dupla ligação α/β do sistema diénico e o envolvimento de um complexo de titânio neste processo (Esquema 55).



Esquema 55. Mecanismo proposto para formação da 1,2-di-hidropiridina segundo reação de aza-eletrociclicização 6π promovida pela complexação da imina com o titânio.

Carlson *et al.*⁴⁸ descreveram a possibilidade de substituir o excesso de amina primária por trietilamina, usando apenas 1 equivalente molar da amina primária escolhida para a reação de condensação. Segundo os autores, a amina terciária funciona de maneira eficaz na formação de complexos com os átomos de titânio necessários à sua reatividade, ficando a amina primária livre para participar na reação de condensação com o composto carbonílico. Tendo em conta os resultados apresentados para esta variante da reação, decidiu-se testar a sua eficácia com as cinamilidenoacetofenonas, antevendo ainda a possibilidade de a aplicar como estratégia para minimizar o uso de *p*-anisidina devido à sua elevada toxicidade.



Esquema 56. Variante da reação de condensação para preparação da ceto-imina **143**.

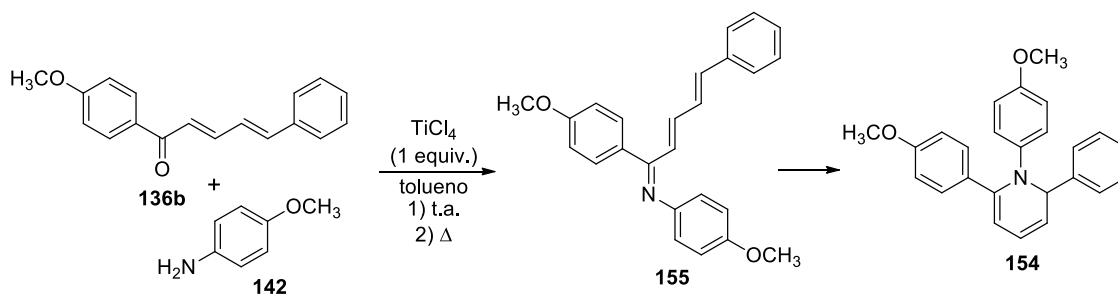
Esta versão da reação não se mostrou tão eficaz na síntese da imina **143** uma vez que o tempo de reação para preparação deste composto foi largamente estendido. Verificou-se por TLC que, apenas após 20 horas sob agitação à temperatura ambiente se observou o consumo total do reagente de partida **136a**. Após este passo, aqueceu-se a mistura reacional a 80 °C. Passadas 4 horas observou-se o aparecimento de um novo produto com as características da 1,2-di-hidropiridina **153**. Procedeu-se à purificação por cromatografia de coluna de sílica, usando como eluente uma mistura de hexano/AcOEt (9:1), no entanto, esta técnica promoveu a decomposição da di-hidropiridina **153** que, após purificação, não foi visível por TLC, nem tão pouco quantificável pela análise do espectro de RMN.

Neste ponto pode-se tirar já algumas conclusões:

- A obtenção das 1,2-di-hidropiridinas descritas depende, após formação da imina **143**, da presença de complexos de titânio no meio reacional;
- A mesma reação torna-se menos eficaz usando a variante do método descrito por Carlson *et al.*⁴⁸ por substituição do excesso de amina aromática primária por trietilamina;
- Estes compostos são relativamente instáveis em condições de armazenamento normais;
- Verifica-se a rápida decomposição deste tipo de 1,2-di-hidropiridinas em contacto com a sílica usada nos processos de purificação.

Posto isto, seguiu-se para uma reação de síntese de di-hidropiridinas, mas usando como substrato a cinamilidenoacetofenona **136b** substituída na posição 4' com um grupo metoxilo (Esquema 57). Desta forma pretendeu-se estudar o efeito da

estabilização do intermediário formado pela interação do ácido de Lewis com a cetona (Figura 16), e até que ponto esta conjugação influenciaria a reação.



Esquema 57. Síntese da 1,2-di-hidropiridina **154** partindo da 4'-metoxi-cinamilidanoacetofenona **136b**.

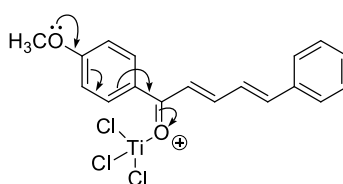


Figura 16. Efeito de estabilização promovido pelo grupo metoxilo na posição 4' da cinamilidenoacetofenona **136b**.

Apesar das condições alternativas para esta reação, descritas por Carlson e coautores,⁴⁸ não se terem mostrado tão eficazes na preparação da imina **143**, decidiu-se começar por reproduzir estas mesmas condições. Mais uma vez teve-se em conta a elevada toxicidade da *p*-anisidina assim como o facto de que, embora num intervalo de tempo significativamente superior, a reação permitiu a obtenção do intermediário necessário à formação da di-hidropiridina pretendida de igual forma. Assim, ao aplicar ao substrato **136b** as condições que se mostraram eficazes na síntese da 1,2-di-hidropiridina **153** partindo da cinamilidenoacetofenona **136a** não substituída e com uso de trietilamina, verificou-se que a reação se processou consideravelmente mais rápido (com 4 horas de reação à temperatura ambiente, o reagente de partida estava quase consumido na totalidade), no entanto, ao manter a reação em agitação até perfazer 24 horas, observou-se por TLC uma grande regressão. Após a conversão quase total do composto **136b** na ceto-imina correspondente **155**, observou-se o retrocesso da reação, com o reaparecimento do reagente de partida na mistura reacional. Decidiu-se aquecer a mistura reacional a 80 °C e averiguar a possível formação da di-hidropiridina correspondente. Verificou-se após 24 horas a formação de uma quantidade de di-hidropiridina quase impercetível por análise de TLC, pelo que a reação foi mantida a 80 °C até se observar o total consumo da imina (facto que se verificou após 72 horas a

esta temperatura). A purificação da mistura reacional recorrendo à cromatografia em sílica gel usando como eluente uma mistura de hexano/AcOEt (8:2) permitiu a separação de 3 frações. A primeira fração corresponde ao produto desejado, a 1,2-di-hidropiridina obtida com um rendimento de 9%. Foi recuperado na 2ª fração 20,7 mg (51%) do reagente de partida **136b**. A 3ª fração, constituída pelo composto **155** foi obtida com um rendimento de 4%.

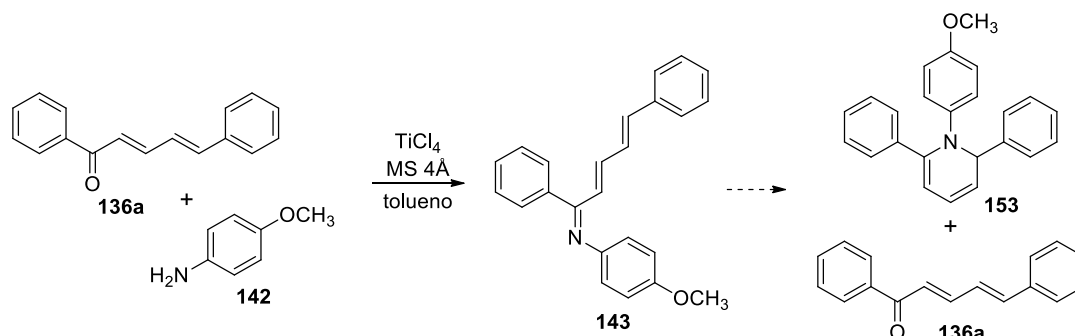
Quando se usou apenas excesso de amina primária (4,5 equiv.), a reação evoluiu de forma mais eficaz, confirmando o que já se havia constatado nos exemplos anteriormente descritos. Neste caso, observou-se o quase total consumo do reagente de partida uma hora depois do início da reação para dar origem à formação da ceto-imina correspondente. No entanto, após manter a reação em agitação à temperatura ambiente durante 24 horas, verificou-se por TLC o consumo quase total da ceto-imina formada, com o reaparecimento do reagente de partida.

De acordo com estes resultados, e tendo em mente que a regressão destas reações passará por uma hidrólise, e por isso tendo como requisito a existência de água no meio reacional, decidiu-se testar o uso de peneiros moleculares com o objetivo de captar toda a água que se libertasse para o meio reacional, para daí perceber se haveria alguma relação, e se seria possível impedir a hidrólise da ceto-imina necessária à obtenção da 1,2-di-hidropiridina pretendida.

Colocando em prática esta hipótese, e reproduzindo a reação anterior (na qual usámos 4,5 equiv. de *p*-anisidina), verificou-se que os peneiros moleculares se mostraram eficazes. Se por um lado, não interferiram na progressão da reação (obteve-se de igual forma o quase total consumo do reagente de partida uma hora após o início da reação), por outro lado, impediram o retrocesso observado na sua ausência (após 24 horas em agitação à temperatura ambiente, observou-se apenas um pequeno retrocesso, comparativamente ao observado na ausência de peneiros moleculares). Decidiu-se ainda verificar se esta influência seria efetiva, mantendo a reação por mais um período de 72 horas em agitação à temperatura ambiente, ao fim do qual se observou o aparecimento de um novo produto, correspondente à 1,2-di-hidropiridina, e a presença de imina e reagente de partida em quantidades idênticas. Assim constatou-se, sem margem para dúvidas, a eficiência dos peneiros moleculares nesta reação e na forma como impediram a regressão observada na sua ausência.

Com base nestes resultados, decidiu-se estudar a influência dos peneiros moleculares nas reações com cinamilidenoacetofenonas sem substituintes, já por nós

bem conhecidas. Procedeu-se assim a alguns ensaios segundo a reação descrita no Esquema 58.



Esquema 58. Síntese da 1,2-di-hidropiridina **153** na presença de peneiros moleculares.

Ao promover a reação na ausência de peneiros moleculares verificou-se o total consumo do reagente de partida após 4 horas à temperatura ambiente, tal como descrito anteriormente. Ao fim de 24 horas observou-se um retrocesso substancial, com o consumo da imina a resultar no reaparecimento do reagente de partida numa proporção de aproximadamente 1:1.

Seguidamente decidiu-se estudar a influência da presença de 1 equivalente molar de peneiros moleculares, isto é, a quantidade necessária para captar as moléculas de H_2O resultantes da reação de condensação. A reação decorreu como esperado até ao total consumo do reagente de partida. No entanto, verificou-se uma diferença significativa no que diz respeito ao retrocesso que, após decorridas 24 horas foi substancialmente inferior.

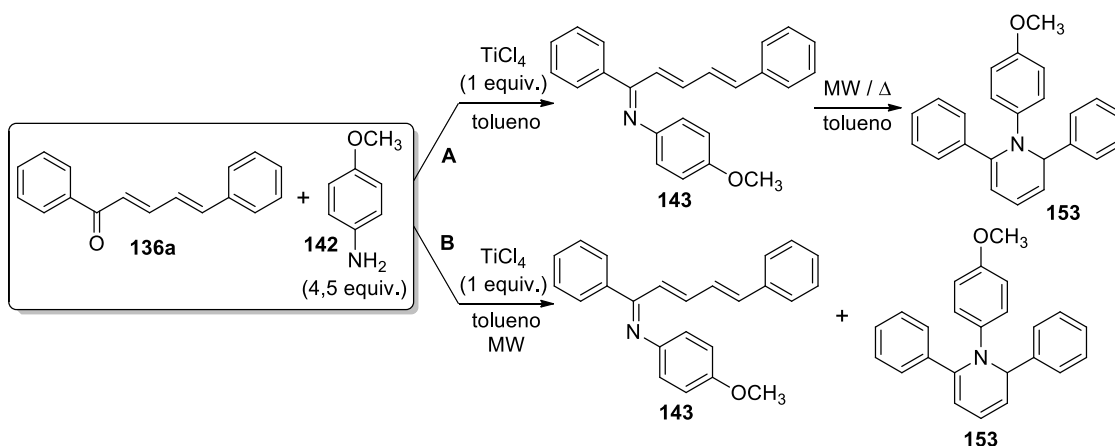
Ao promover a reação de igual forma, mas com 3 equivalentes molares de peneiros moleculares observou-se, mais uma vez, o comportamento da reação idêntico até às 4 horas necessárias à síntese da cetona-imina. Decorridas as 24 horas, verificou-se por TLC ter havido um retrocesso ainda inferior, quando comparado à reação em que se usou apenas 1 equivalente molar de peneiros moleculares. No entanto, não foi possível impedir este comportamento. Mesmo com um excesso significativo de peneiros moleculares, não foi possível impedir a hidrólise da cetona-imina.

Seguiu-se ainda para uma nova reação, mas desta vez usando peneiros moleculares em largo excesso, 10 equivalentes molares. Neste caso observou-se uma maior dificuldade em promover a síntese da cetona-imina, pelo que o tempo de reação necessário à síntese deste composto foi estendido para 6 horas, altura em que se começou a observar a sua hidrólise. Ao controlar a reação após decorridas 24 horas, constatou-se a presença significativa de reagente de partida.

Foi assim concluído que os peneiros moleculares se mostraram eficazes e vantajosos neste tipo de reações até um excesso moderado, ou aproximadamente o necessário para capturar o triplo das moléculas de água esperadas na obtenção da imina. No entanto, um largo excesso (10 equiv.) mostrou-se prejudicial à reação de condensação, impedindo mesmo o total consumo do reagente de partida, ao contrário do que se observou em condições de ausência ou excesso moderado destes compostos.

A vantagem no uso de peneiros moleculares faz-se notar no segundo passo da reação já que, na ausência dos mesmos verifica-se uma maior regressão com a obtenção de uma maior quantidade de reagente de partida na fase da eletrociclização.

Tendo já reunida uma vasta informação relativamente à reatividade de cinamilidenoacetofenonas na obtenção das ceto-iminas correspondentes e posterior eletrociclização para síntese de 1,2-di-hidropiridinas, avançou-se para alguns estudos de otimização segundo o Esquema 59, que se encontram resumidos na Tabela 13.



Esquema 59. Métodos de síntese da 1,2-di-hidropiridina **153** estudadas.

As reações promovidas em MW mostraram-se bastante promissoras, já que permitiram obter o produto pretendido, neste caso a 1,2-di-hidropiridinas **153** como produto final, com rendimento de 25% e num só passo (Entrada 4, Tabela 13). Assim, dado o sucesso deste tipo de reações tornou-se importante desenvolver um protocolo que a tornasse reprodutível e permitisse o aumento do rendimento de formação da di-hidropiridina. Até então, a reação fora realizada com pequenos períodos de radiações, intercalados com intervalos de tempo nos quais a reação arrefeceria até à temperatura ambiente.

Tabela 13. Resumo dos resultados obtidos para síntese da 1,2-di-hidropiridina **153** em função das condições reacionais.

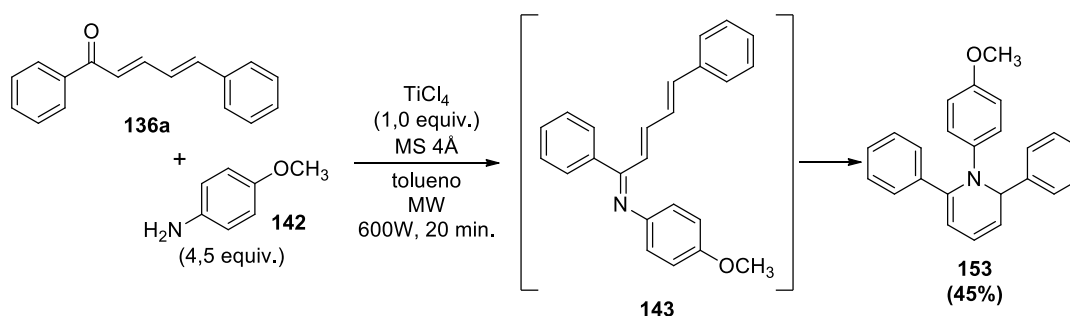
Entrada	Percurso*	Condições reacionais	Rendimento (%)		
			136a	143	153
1^a	A	4 h, 14 °C	----	79	14
2^b	A	1) 4:45 h, 14 °C 2) 24 h, 50 °C	37	----	32
3^{b,c}	A	1) 4 h, 14 °C 2.1) 15 min., MW 600W 2.2) 10 min., MW 800W	----	52	36
4^c	B	1.1) 15 min., MW 600W 1.2) 10 min., MW 800W	51	----	25
5^{d,e}	B	1.1) 15 min., MW 600W 1.2) 10 min., MW 800W	----	----	----
6^e	B	20 min., MW 600W	27	11	45

* Relativo ao Esquema 59.

^a Condições otimizadas para síntese do composto **143**.^b A passagem de 1 para 2 não implica qualquer manipulação do crude.^c Reações em MW levadas a cabo em intervalos sucessivos de 5 minutos.^d O material de partida não foi recuperado, observou-se a formação de muitos produtos não identificáveis.^e Programa de MW com radiação contínua, sem intervalos.

Repetiu-se então a reação utilizando radiação micro-ondas, mas com um programa contínuo, aplicando 15 minutos de radiação a 600W, seguido de 10 minutos a 800W (Entrada 5, Tabela 13). Constatou-se que a temperatura obtida durante a reação foi bastante elevada, na ordem dos 150 °C, quando comparada ao procedimento anterior (Entrada 4, Tabela 13) e com intervalos, em que a temperatura não ultrapassou os 110 °C. Verificou-se por TLC que nenhum produto se formou, quer a imina quer a di-hidropiridina não foram observadas por TLC. Apenas se observou a degradação do reagente de partida.

Para contornar este problema, avançou-se para um novo programa de micro-ondas sem interrupções, configurado para fornecer radiação de MW a uma potência constante de 600W e por um período contínuo de 20 minutos (Esquema 60).

**Esquema 60.** Síntese da 1,2-di-hidropiridina **153** por radiação com micro-ondas.

Seguindo este procedimento, a uma solução de *p*-anisidina (94,8 mg, 0,77 mmol) em tolueno seco (0,5 mL) na presença de peneiros moleculares 4Å (750 mg), arrefecida a 0 °C, adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de TiCl₄ (0,017 mmol) em tolueno seco. A mistura resultante foi mantida em agitação vigorosa por um período de 15 minutos após o qual se adicionou, gota-a-gota, uma solução de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (40 mg, 0,17 mmol) em tolueno (0,5 mL). Seguidamente, submeteu-se a mistura reacional a radiação de MW de 600W por um intervalo de tempo de 20 minutos, ao fim do qual se deu por terminada a reação fazendo precipitar os sais de titânio formados em acetato de etilo. Filtrou-se com algodão e concentrou-se no evaporador rotativo, obtendo-se um resíduo sob a forma de um óleo de cor acastanhada. Nesta fase, optou-se por usar alumina neutra como fase estacionária à imagem do procedimento otimizado para a purificação das ceto-iminas.

Procedeu-se assim à separação do composto resultante da reação por coluna cromatográfica utilizando agora alumina neutra como fase estacionária e usando como eluente tolueno, com obtenção da 1,2-di-hidropiridina **153** como um óleo amarelo. Com recurso aos estudos de RMN de ¹H realizados ao produto purificado, concluiu-se que este processo de separação se mostrou também eficaz quando aplicado às di-hidropiridinas.

Este procedimento veio a funcionar com resultados bastante promissores, e até com rendimentos consideráveis de formação da di-hidropiridina **153** (45%), quando em comparação aos valores obtidos para o método clássico (Entrada 2, Tabela 13).

Esta metodologia apresenta ainda uma particularidade. Se por um lado, no método clássico se verifica o total consumo do reagente de partida resultante da formação da imina, exclusivamente, e só depois a conversão deste intermediário na di-hidropiridina correspondente, no método de MW, após o primeiro intervalo de tempo de 5 minutos, já se observava uma mistura de reagente de partida, imina e di-hidropiridina. Esta particularidade traduz-se numa vantagem, já que o objetivo deste trabalho é a obtenção da di-hidropiridina, e desta forma evita-se manipulações desnecessárias dos intermediários reacionais, que se poderiam traduzir em perdas de rendimento.

2.2.1. Caracterização estrutural da 2,6-difenil-1-(4-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridina **153**

A 2,6-difenil-1-(4-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridina **153** foi estudada exaustivamente por ressonância magnética nuclear de forma a confirmar inequivocamente a sua estrutura. Todos os prótons e carbonos foram assinalados com recurso a estudos bidimensionais de ressonância magnética nuclear, nomeadamente, COSY, HSQC e HMBC.

No espectro de RMN de ^1H de **153** (Figura 17), podem ser identificados na região compreendida entre δ 5.38–6.30 ppm quatro sinais característicos, correspondentes à ressonância dos prótons do anel de di-hidropiridina. Neste intervalo observa-se a δ 5,40 ppm um sinal em forma de duplete gerado pela ressonância do próton H-2 com J 6,4 Hz, o próton mais protegido deste anel. A um desvio químico de δ 5,71 ppm surge o sinal em forma de duplo duplete de dupletos correspondente à ressonância do próton H-3 com J 9,0 Hz, J 6,4 Hz e J 0,7 Hz. O sinal correspondente à ressonância de H-5 surge na forma de duplo duplete a δ 5,93 ppm e com J 5,6 Hz e J 0,7 Hz. A δ 6,28 ppm encontra-se um sinal em forma de duplo duplete de dupletos correspondente à ressonância de H-4 com J 9,0 Hz, J 5,6 Hz e J 0,7 Hz.

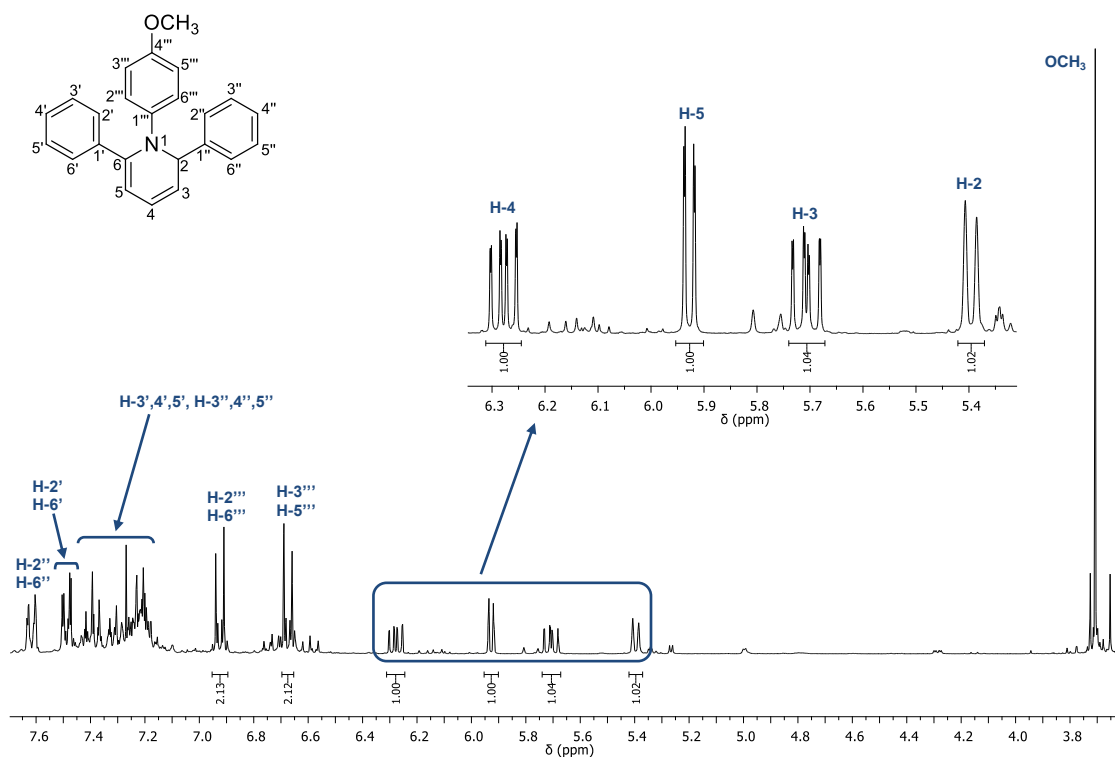


Figura 17. Espectro RMN de ^1H da 2,6-difenil-1-(4-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridina **153**.

Com recurso a estudos de correlação espectroscópica homonuclear (Figura 18), foi possível confirmar a atribuição das ressonâncias correspondentes aos prótons do anel de di-hidropiridina assinaladas no espectro de RMN de ^1H . Neste espectro observa-se uma correlação entre H-2 e o próton H-3 confirmando a atribuição descrita anteriormente. É ainda possível observar neste espectro uma correlação entre o próton H-5 e o próton vizinho H-4. O próton H-3 apresenta uma correlação com H-2 e H-4. Por sua vez, o próton H-4 apresenta uma correlação com ambos os prótons H-3 e H-5.

Na zona aromática do espectro de RMN de ^1H encontram-se os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons dos anéis fenilo presentes nas posições 2 e 6 do anel de di-hidropiridina, assim como os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons do anel 4-metoxifenilo.

Todos os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos do composto **153** foram inequivocamente assinalados (Figura 19) com recurso à análise pormenorizada dos espectros de HSQC e HMBC.

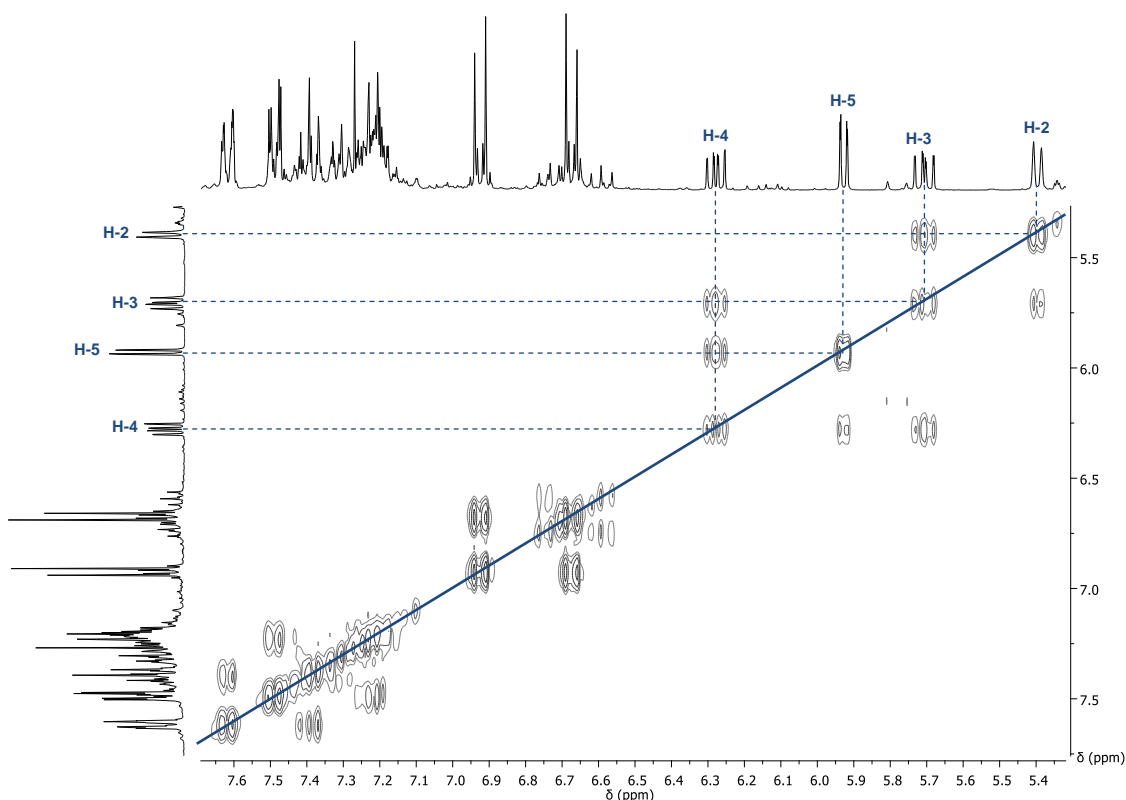


Figura 18. Espectro COSY ($^1\text{H}/^1\text{H}$) da 2,6-difenil-1-(4-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridina **153**.

Na zona alifática observa-se ainda um singuleto a δ 55,3 ppm correspondente à ressonância do carbono do grupo metoxilo.

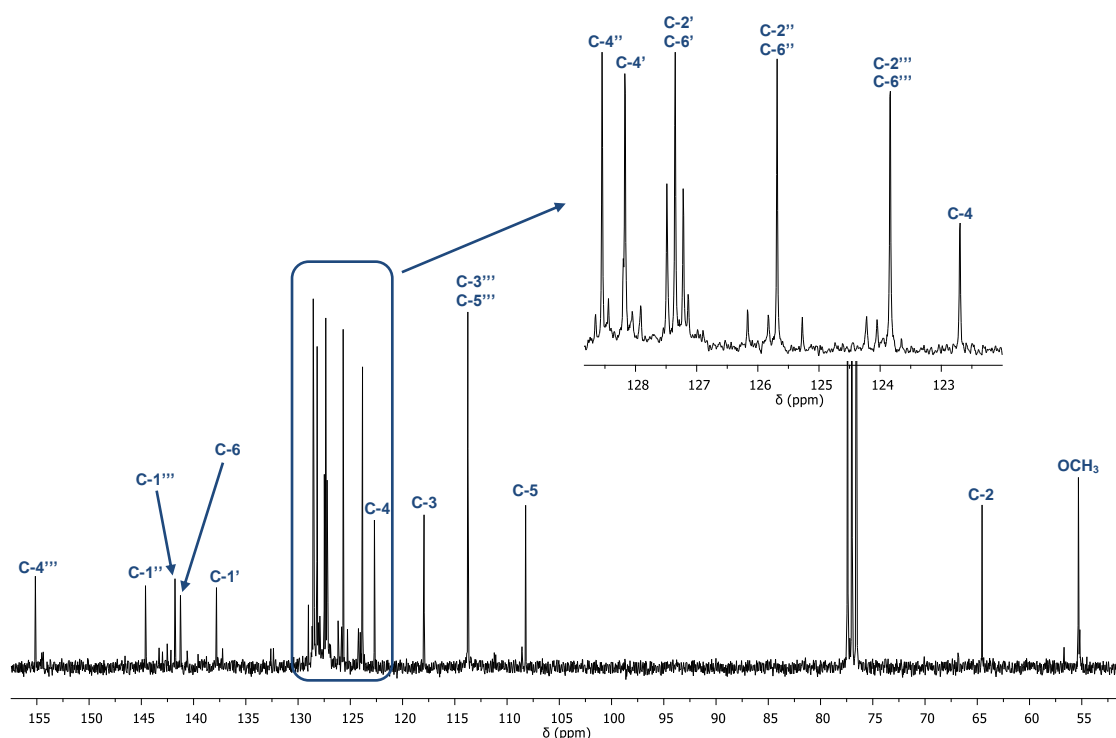


Figura 19. Espectro RMN de ^{13}C da 2,6-difenil-1-(4-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridina **153**.

Recorrendo ao espectro de correlação bidimensional heteronuclear a uma ligação química (Figura 20), pode-se confirmar os sinais correspondentes às ressonâncias dos átomos de carbono que se encontram diretamente ligados aos prótons.

No espectro de RMN de ^{13}C foi identificado um carbono a δ 64,5 ppm, correlacionado no espectro de HSQC com o duplete correspondente à ressonância de H-2. Este sinal foi identificado como sendo resultante da ressonância do carbono C-2, que corresponde ao carbono mais protegido do anel de di-hidropiridina devido ao efeito dador do grupo 4-metoxifenilo e do efeito de ressonância observado no anel de di-hidropiridina.

A análise do espectro de HMBC confirma quer a atribuição feita à ressonância de H-2 no espectro de RMN de ^1H , quer à atribuição feita a C-2 no espectro de RMN de ^{13}C . Assim, no espectro de HMBC é possível observar que existe uma correlação entre o sinal correspondente a C-2 e o sinal identificado como pertencendo à ressonância dos prótons *orto* H-2'',6'' do anel fenilo na posição 2 do anel de di-hidropiridina.

A ausência de correlação a longa distância entre o carbono C-5 e o sinal correspondente a H-2'',6'' confirma também a afirmação descrita anteriormente.

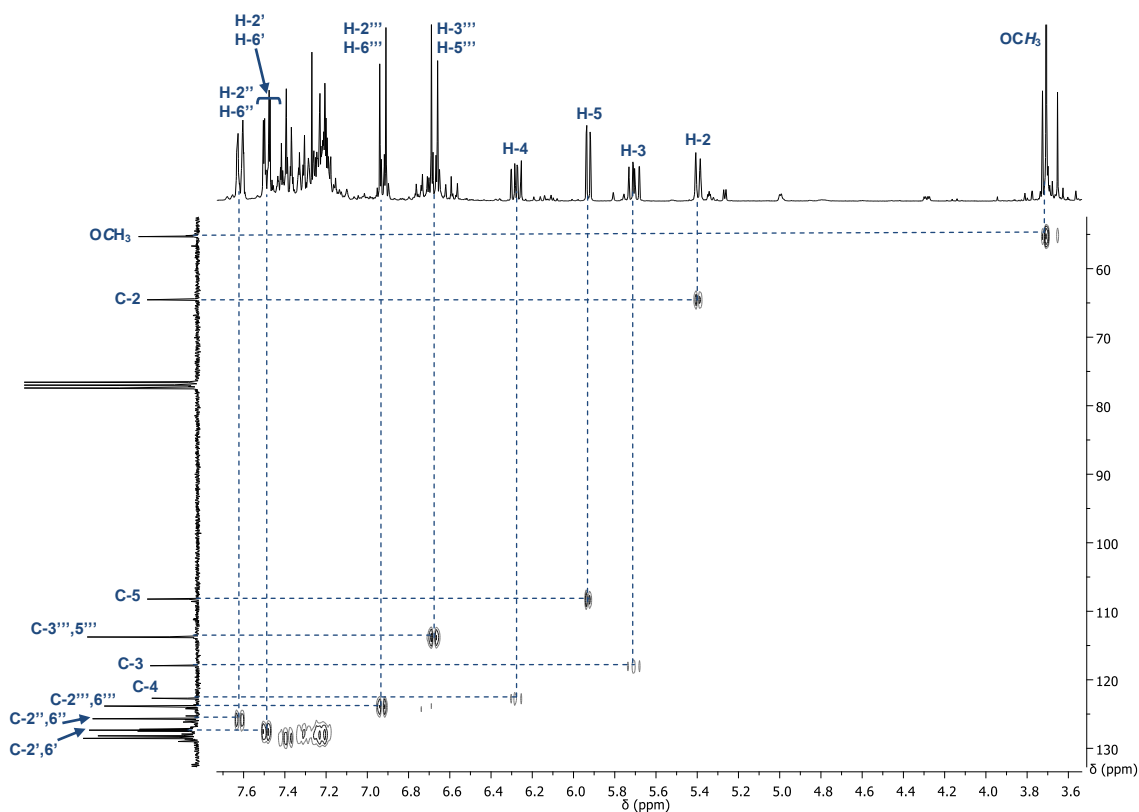


Figura 20. Espectro HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) da 2,6-difenil-1-(4-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridina **153**.

A identificação dos carbonos quaternários e dos carbonos dos anéis aromáticos apenas foi possível recorrendo ao espectro bidimensional de HMBC (Figura 21).

Por análise do espectro de HMBC (Figura 21), foi possível atribuir o sinal correspondente a C-1' a δ 137,8 ppm, por correlação a longa distância com o próton H-5.

O sinal a δ 155,1 ppm corresponde à ressonância do átomo de carbono mais desprotegido da molécula **153**, o carbono diretamente ligado ao grupo metoxilo (C-4'''). Este átomo de carbono apresenta no espectro de HMBC uma correlação a longa distância com H-2''',6''' e H-3''',5''', o que permite confirmar a atribuição destes sinais no espectro de RMN de ^1H .

A correlação a longa distância observada no espectro de HMBC entre o sinal de C-6 a δ 141,3 ppm e o sinal correspondente aos prótons H-4, H-5 e H-2',6' confirma esta atribuição.

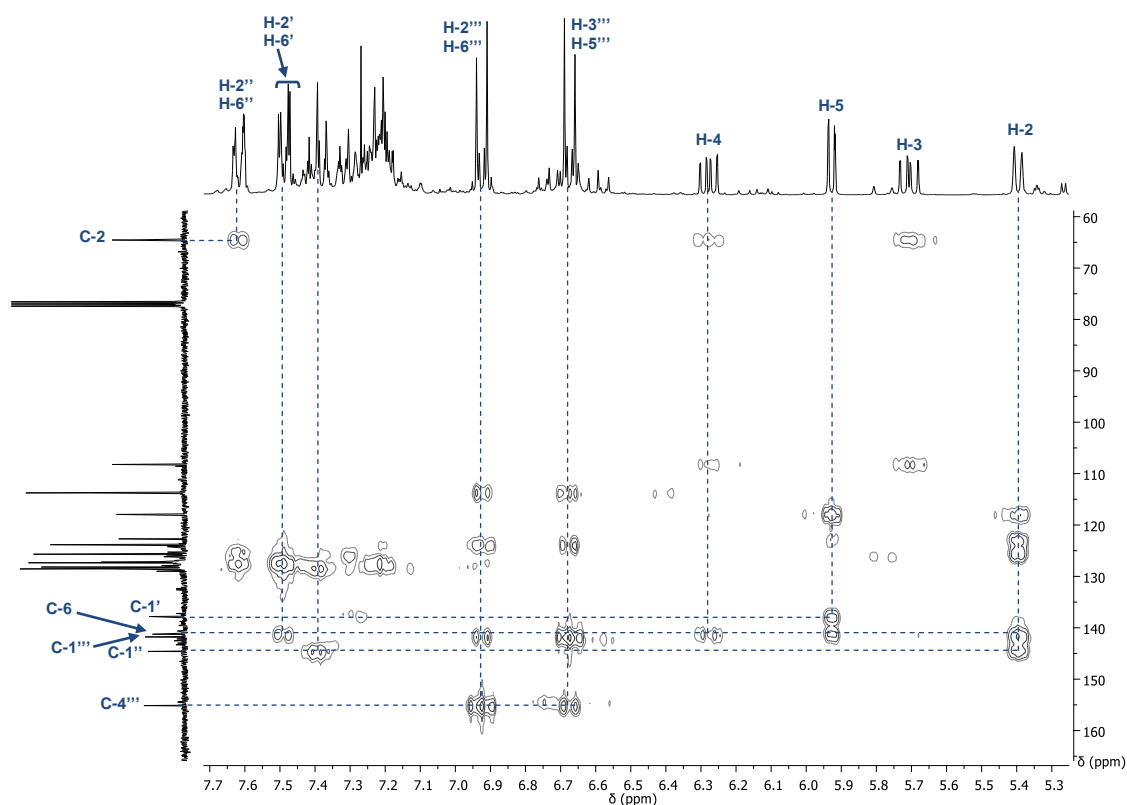


Figura 21. Espectro HMBC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) da 2,6-difenil-1-(4-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridina **153**.

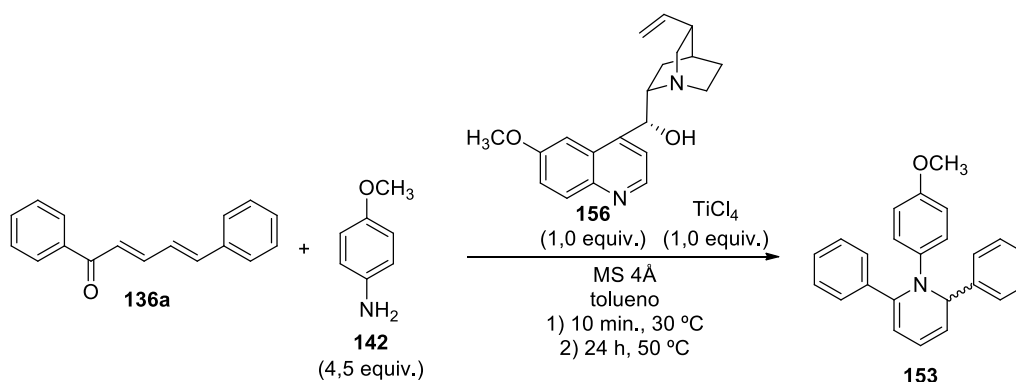
2.3. Síntese enantiosseletiva de 1,2-di-hidropiridinas

Já com um protocolo bem definido para a preparação de 1,2-di-hidropiridinas **153**, foi decidido fazer um ensaio preliminar com o objetivo de induzir quiralidade na formação destes compostos.

Uma vez que a obtenção da 1,2- di-hidropiridina está dependente da presença do complexo de titânio no meio reacional, achou-se pertinente reproduzir as condições descritas por Sharpless⁵⁰ para a epoxidação assimétrica de olefinas já que, também neste protocolo se utiliza um reagente de titânio $[\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4]$ que catalisa a reação complexando com o ligando quiral, o oxidante e o álcool alílico do substrato. Segundo o procedimento experimental descrito para esta reação, é usado 1 equiv. molar quer do reagente de titânio, quer do ligando. No entanto, os autores referem a possibilidade de promover a reação eficientemente com quantidades catalíticas (0,1 equiv.) quando em presença de álcoois alílicos mais reativos.

Dada a experiência adquirida com as cinamilidenoacetofenonas na síntese de ceto-iminas e posterior eletrociclicização para obter de 1,2- di-hidropiridinas e tendo em

conta os estudos de otimização já realizados, decidiu-se reproduzir as condições descritas por Sharpless *et al.*^{50a} de acordo com o procedimento reportado para a reação com álcoois alílicos menos reativos, isto é, usando 1 equivalente molar quer do complexo de titânio, quer do ligando (Esquema 61). O ligando escolhido, a quinina **156**, é um ligando bifuncional do tipo *Cinchona* com conhecidas aplicações a este tipo de substratos **136**.^{44g,h}



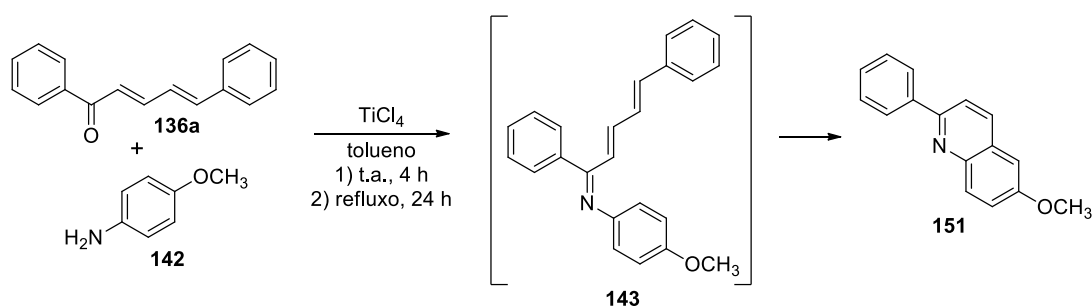
Esquema 61. Síntese de 1,2-di-hidropiridinas (condições de Sharpless^{50a}).

A uma solução de *p*-anisidina (94,8 mg, 0,77 mmol), quinina (61,5 mg, 0,17 mmol) e peneiros moleculares 4Å (75 mg) em tolueno (0,5 mL), arrefecida a 0 °C, adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de TiCl_4 (0,017 mmol) em tolueno. A mistura resultante foi mantida sob atmosfera de azoto em agitação vigorosa por um período de 15 minutos após o qual se adicionou, gota-a-gota, uma solução de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (40 mg, 0,17 mmol) em tolueno (0,5 mL). A mistura reacional foi mantida sob atmosfera de azoto em agitação durante 10 minutos à temperatura de 30 °C seguida de 24 horas à temperatura de 50 °C. Seguidamente fez-se precipitar os sais de titânio formados em acetato de etilo, filtrou-se e concentrou-se no evaporador rotativo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de alumina neutra, usando como eluente tolueno, dando origem à 1,2-di-hidropiridina **153** como um óleo amarelo com um rendimento de 22%.

A 1,2-di-hidropiridina obtida foi analisada por HPLC, no entanto constatou-se a presença de um racemato. Foi apenas possível realizar este teste preliminar. Um estudo sistemático do tipo de ligando a utilizar nesta reação terá necessariamente de ser realizado.

2.4. Síntese de derivados de quinolina

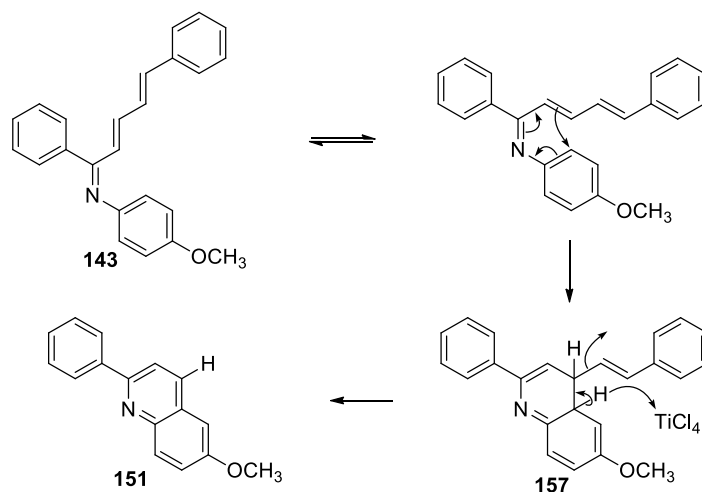
Na sequência das reações realizadas com o objetivo de promover a eletrociclização de azatrienos descrita anteriormente, obteve-se um novo produto que foi possível isolar por TLC preparativa. O controle da reação por TLC permitiu concluir acerca da obtenção deste composto a partir da ceto-imina sintetizada. Após a síntese deste intermediário **143** observou-se por TLC, decorridas 24 horas a refluxo, o aparecimento deste novo produto **151** (Esquema 62), apresentando fluorescência de cor azul quando analisado na lâmpada de 366 nm. Constatou-se ainda o reaparecimento de algum reagente de partida, como se observou igualmente na reação de eletrociclização. Terminou-se a reação fazendo precipitar os sais de titânio formados em acetato de etilo, filtrou-se com algodão e concentrou-se no evaporador rotativo, obtendo-se um resíduo sob a forma de um óleo de cor castanha. O resíduo resultante foi purificado por TLC preparativa, dando origem ao derivado de quinolina correspondente com um rendimento de 17%. O produto obtido foi depois recristalizado com uma mistura de diclorometano/hexano para dar origem a um sólido branco.



Esquema 62. Síntese da 2-fenil-6-metoxiquinolina **151**.

A formação deste novo composto leva a alguma especulação acerca do mecanismo reacional envolvido, dado se estar em presença de uma reação bastante invulgar. A formação deste novo composto parece estar relacionada com a perda de um fragmento do intermediário **157** (Esquema 63), que se obtém segundo uma ciclização da imina **143**. Este passo reacional é pouco comum, e pensa-se estar dependente da presença de titânio já que, como descrito anteriormente, ao submeter a imina na ausência de titânio às mesmas condições em que se obteve este novo composto, nada se observa. Com base nestes resultados, a proposta mecanística para obtenção deste composto pressupõe a remoção de um protão do intermediário **157** por parte do

complexo de titânio (Esquema 63), levando à favorável aromatização do composto e consequente saída do fragmento, dando origem ao composto **151**.



Esquema 63. Proposta mecanística para a síntese da 2-fenil-6-metoxiquinolona **151**.

2.4.1. Caracterização estrutural da 2-fenil-6-metoxiquinolona **151**

A 2-fenil-6-metoxiquinolona **151** foi estudada exaustivamente por ressonância magnética nuclear de forma a confirmar inequivocamente a sua estrutura. Todos os prótons e carbonos foram assinalados com recurso a estudos bidimensionais de ressonância magnética nuclear, nomeadamente, HSQC e HMBC.

A um desvio químico de δ 3,96 ppm surge um sinal em forma de singuleto correspondente à ressonância dos prótons do grupo 6-metoxilo. O próton H-5 surge a δ 7,10 ppm sob a forma de um duplete com constante de acoplamento J 2,8 Hz. A δ 7,39 ppm observa-se um sinal sob a forma de duplo duplete resultante da ressonância de H-7, com constantes de acoplamento de J 9,2 Hz e J 2,8 Hz. Seguidamente, a um desvio químico de δ 7,45 ppm surge um sinal em forma de duplo tripleto correspondente à ressonância do próton do H-4' e apresentando constantes de acoplamento de J 5,2 Hz e J 2,1 Hz. No intervalo de δ 7,48 a δ 7,55 ppm observa-se ainda um sinal sob a forma de multiplete, resultado da ressonância dos prótons H-3',5'. A ressonância de H-3 encontra-se a δ 7,84 ppm sob a forma de um duplete e apresenta uma constante de acoplamento J 8,6 Hz. O sinal correspondente à ressonância do próton H-8 surge a δ 8,07 ppm sob a forma de um duplete com constante de acoplamento J 9,2 Hz. O sinal que se observa no intervalo entre δ 8,10 a δ 8,16 ppm resulta da ressonância

dos prótons mais desprotegidos da molécula, H-4 e H-2',6', apresentando-se sob a forma de multipeto.

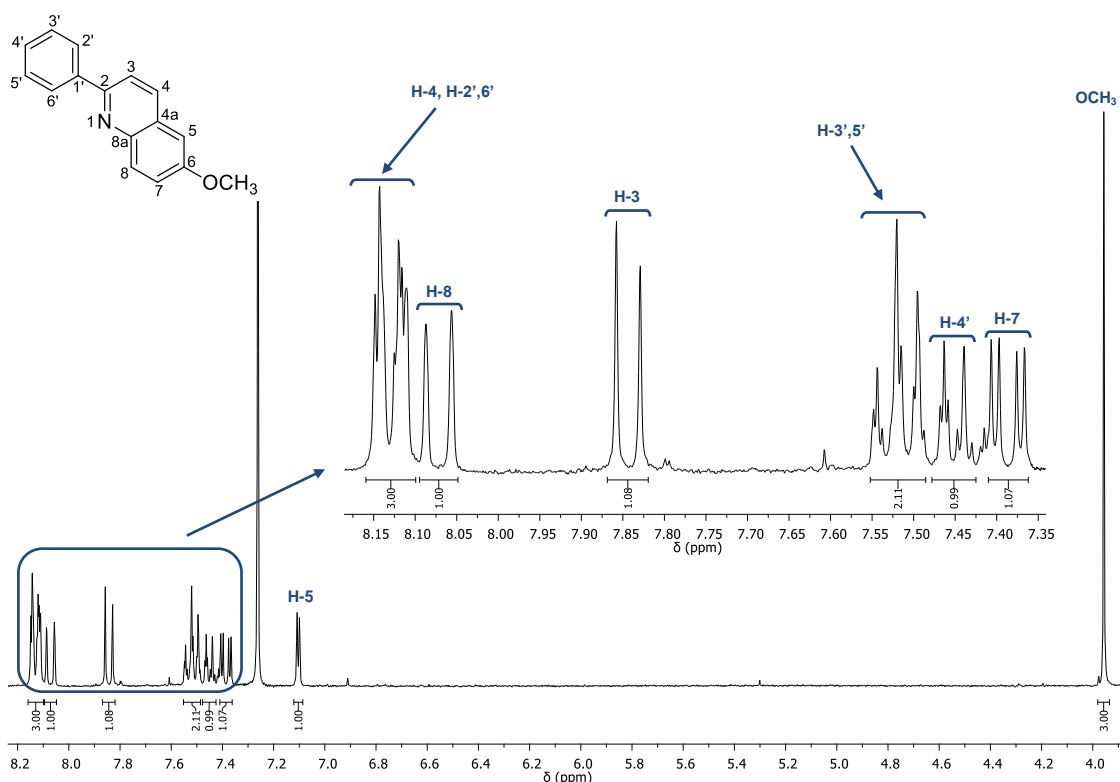


Figura 22. Espectro RMN de ^1H da 2-fenil-6-metoxiquinolina **151**.

Pode-se ainda confirmar, através da análise do espectro de RMN de ^1H a correlação entre H-5 e H-7 segundo uma constante de acoplamento J 2,8 Hz. Por sua vez, H-7 encontra-se acoplado com H-8 segundo uma constante J 9,2 Hz.

Passando à análise do espectro de RMN de ^{13}C , pode-se atribuir à ressonância de C-6, o sinal correspondente ao maior desvio químico, δ 156,8 ppm, uma vez que este é o carbono mais desprotegido dado estar diretamente ligado ao átomo mais eletronegativo da molécula, o átomo de oxigênio. Também o átomo de carbono quaternário C-2 sofre o efeito de desproteção devido a estar ligado ao átomo de nitrogênio, apresentando-se a δ 155,1 ppm.

Todos os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos do composto **151** foram inequivocamente assinalados (Figura 23) com recurso à análise pormenorizada dos espectros de HSQC (Figura 24) e HMBC (Figura 25).

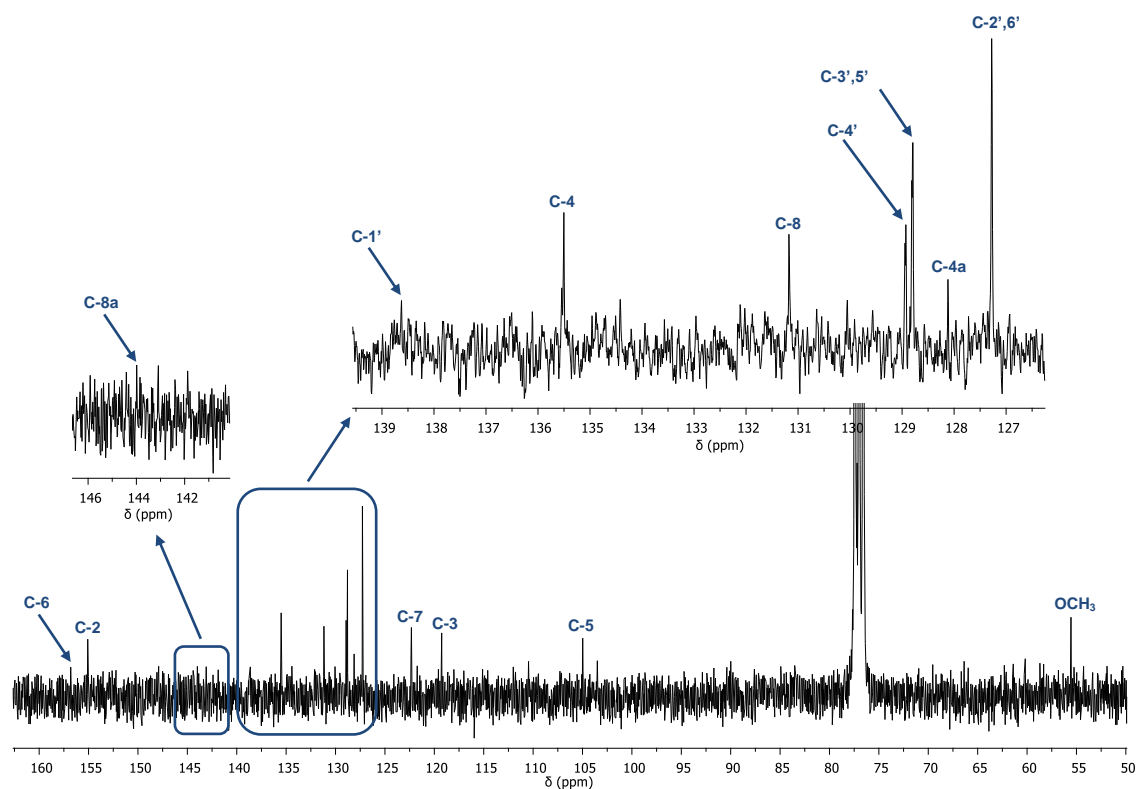


Figura 23. Espectro RMN de ^{13}C da 2-fenil-6-metoxiquinolína **151**.

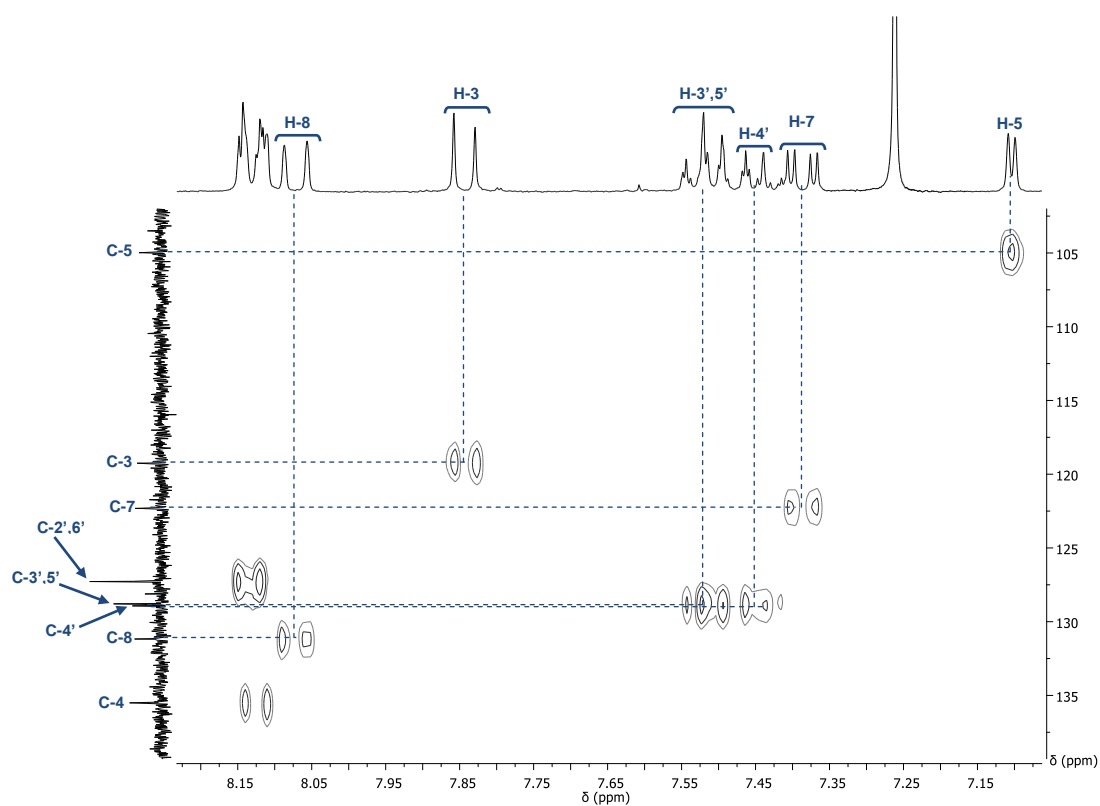


Figura 24. Espectro HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) da 2-fenil-6-metoxiquinolína **151**.

O próton H-5 é o mais protegido devido ao efeito ativante das posições *orto* devido ao grupo metoxilo ligado à quinolina na posição 6. Este próton apresenta uma correlação com C-7 (δ 122,3 ppm) no espectro de HMBC, que por sua vez se encontra relacionada com H-7 no espectro de HSQC, permitindo confirmar a atribuição feita a este próton no espectro de RMN de ^1H a δ 7,39 ppm. Pode observar-se que o átomo de carbono C-7 sofre também deste efeito de proteção dado encontrar-se em posição *orto* relativamente ao grupo metoxilo. H-5 encontra-se ainda correlacionado a longa distância com o átomo de carbono C-4. Esta atribuição permite-nos confirmar no espectro de HSQC o sinal atribuído à ressonância de H-4 nos espectro de RMN de ^1H . Observa-se ainda uma interação do próton H-5 com o carbono quaternário C-8a, também bastante desprotegido, δ 144,0 ppm, dado estar diretamente ligado ao átomo de nitrogénio da quinolina.

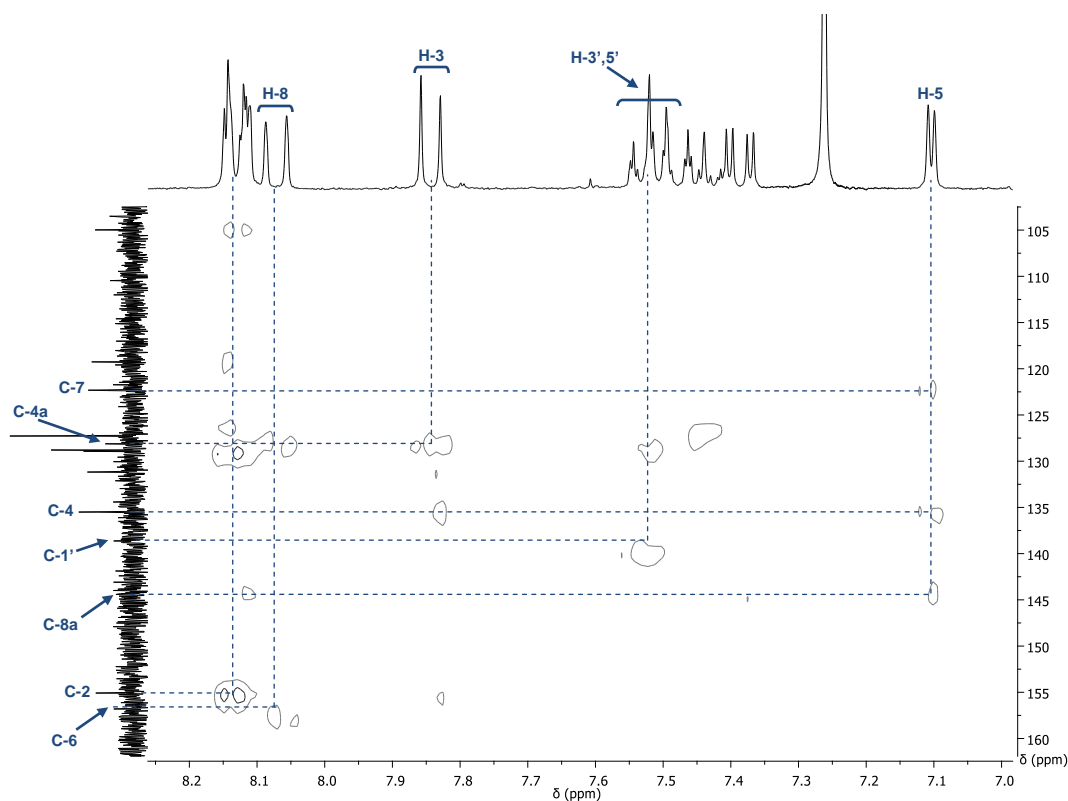


Figura 25. Espectro HMBC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) da 2-fenil-6-metoxiquinolina **151**.

O próton H-3 apresenta uma correlação a longa distância com o átomo de carbono C-4a no espectro de HMBC permitindo, desta forma, definir inequivocamente o sinal atribuído à ressonância deste átomo de carbono a δ 128,1 ppm. Este sinal não apresenta neste espectro qualquer correlação com o sinal correspondente aos prótons H-2',6' o que permite, de forma inequívoca, afirmar que não se trata do carbono quaternário C-1'. O sinal deste carbono C-1' a δ 138,6 ppm apresenta uma correlação a

longa distância com o sinal correspondente à ressonância de H-3',5'. H-3 encontra-se ainda correlacionado a longa distância com o átomo de carbono C-4 (δ 135,5 ppm), que por sua vez permite confirmar a atribuição do sinal de H-4 no espectro de RMN de ^1H .

Observando ainda as correlações a longa distância do átomo de carbono C-6 no espectro de HMBC, pode confirmar-se o sinal atribuído a este átomo de carbono a δ 156,8 ppm, dada a sua interação com os prótons pertencentes ao grupo metoxilo. C-6 apresenta ainda uma correlação a longa distância com o próton H-8, confirmando a atribuição feita no espectro de RMN de ^1H para o desvio químico δ 8,07 ppm correspondente à ressonância deste próton.

3. Considerações finais

3.1. Conclusões

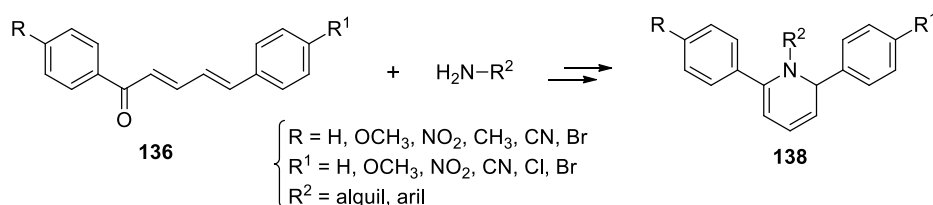
Os estudos realizados com as (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas permitiram desenvolver uma metodologia de síntese para obtenção quer das 1,2-di-hidropiridinas, quer das ceto-iminas correspondentes.

As (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas usadas como substrato para a síntese de 1,2-di-hidropiridinas permitem a obtenção direta destes compostos altamente funcionalizados, de forma acessível e com rendimentos moderados (45%).

Dados os vários estudos já publicados para síntese de 1,2-di-hidropiridinas, este método, utilizando como substrato (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas facilmente acessíveis, demonstrou-se bastante promissor.

3.2. Trabalhos futuros

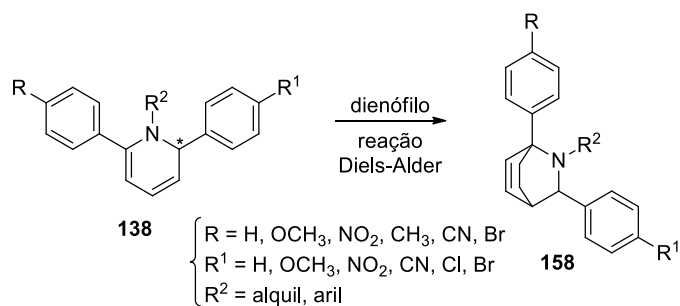
Será de grande interesse a aplicação destas rotas sintéticas para obtenção de 1,2-di-hidropiridinas substituídas nas diversas posições aromáticas, assim como estudar o efeito dos diferentes substituintes na reatividade e estabilidade destes compostos. Assim, o uso de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas substituídas com grupos dadores ou sacadores de elétrons quer no anel A, quer no anel B, permitirá um estudo mais conclusivo deste tipo de substratos relativamente à sua reatividade neste tipo de reações.



Esquema 64. Proposta sintética para a preparação de 1,2-di-hidropiridinas **138** recorrendo à utilização de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas **136** como material de partida.

Devido à importância das 1,2-di-hidropiridinas obtidas, será realizada uma otimização das condições experimentais de forma a obter exclusivamente este composto com melhores rendimentos. Serão ainda realizados estudos no que se refere à versão

assimétrica desta reação que nos permitirá obter as 1,2-di-hidropiridinas com excessos enantioméricos elevados. Após estes estudos, os compostos obtidos serão submetidos a reações do tipo Diels-Alder com dienófilos para obtenção de isoquinuclidinas quirais (Esquema 65), que serão posteriormente submetidas a estudos de atividade biológica.



Esquema 65. Proposta sintética para a obtenção de isoquinuclidinas **158** segundo reação de Diels-Alder de 1,2-di-hidropiridinas **138** com dienófilos.

4. Procedimento experimental

4.1. Reagentes, solventes e equipamentos utilizados

Os solventes utilizados nas transformações estudadas e nas operações de extração, purificação e cristalização eram analiticamente puros ou foram, sempre que necessário, previamente purificados:

- o etanol foi seco, por aquecimento a refluxo, sobre magnésio, na presença de iodo, e destilado em seguida;
- o THF foi seco, por aquecimento a refluxo, sobre sódio metálico e na presença de benzofenona. Procedeu-se à sua destilação quando a mistura em refluxo adquiriu uma coloração azul;
- o tolueno foi seco, por aquecimento a refluxo, sobre sódio metálico e na presença de benzofenona. Procedeu-se à sua destilação quando a mistura em refluxo adquiriu uma coloração azul.

A evolução das reações foi seguida por cromatografia de camada fina (TLC), utilizando folhas plastificadas revestidas de sílica gel 60 GF₂₅₄ da Merck, com uma espessura de 0,25 mm. As placas foram observadas à luz ultravioleta a λ 254 e/ou 366 nm.

As purificações em cromatografia de camada fina preparativa foram efetuadas em placas de vidro (20 x 20 cm), previamente revestidas de uma camada de sílica gel Merck 60 GF, com uma espessura de 0,5 mm.

Nas purificações por cromatografia em coluna foi utilizada sílica gel Riedel-Haën, de granulometria de 0,032-0,063 mm, ou alumina neutra ativa Merck. As condições de eluição são referidas em cada caso.

Nas adições de líquidos foram utilizadas sempre que possível, e necessário, seringas de plástico (Discardit) com agulhas Lorach-Luer.

As soluções orgânicas resultantes das extrações secaram-se com sulfato de sódio anidro e foram concentradas num evaporador rotativo Büchi modelo R-210. A eliminação final de vestígios de solvente foi realizada numa bomba de vácuo.

Os valores dos pontos de fusão foram determinados num aparelho Büchi Melting Point B-540 e não foram corrigidos.

Os excessos enantioméricos foram determinados usando HPLC e foram obtidos num cromatógrafo Gilson com detetor HM Holochrome e coluna quiral Chiralcel IA.

As reações sob radiação micro-ondas foram efetuadas num forno micro-ondas Ethos MicroSYNTH Labstation (Milestone Inc.) usando um sensor de fibra ótica para controlo da temperatura.

Os espectros de RMN foram obtidos num aparelho Bruker Avance 300 (300,13 MHz para ^1H e 75,47 MHz para ^{13}C) e espectrómetro Avance 500 (500,13 MHz para ^1H e 125,77 MHz para ^{13}C), utilizando como padrão interno o tetrametilsilano. Os desvios químicos (δ , ppm) indicados para cada composto foram obtidos, na sua maioria, em solução de clorofórmio deuterado previamente passada por uma coluna de alumina neutra ativa Merck. Quando se utilizou outro tipo de solvente, este aparece devidamente identificado. Nas caracterizações efetuadas por RMN de protão indica-se, além do desvio químico, a multiplicidade dos sinais e as correspondentes constantes de acoplamento (J , Hz).

Foram utilizadas as técnicas bidimensionais de HSQC e HMBC para assinalar inequivocamente as ressonâncias dos protões e carbonos.

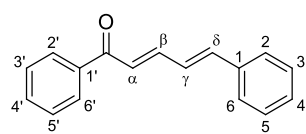
4.2. Síntese dos reagentes de partida

4.2.1. Procedimento geral para síntese de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas

A uma solução de acetofenona (42,9 mmol) em metanol (200 mL) adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio a 60 % (200 mL) e cinamaldeído (55,1 mmol). A mistura reacional foi mantida em agitação vigorosa, à temperatura ambiente, durante 20 horas. Após este período verteu-se sobre uma mistura de água e gelo e acidificou-se com uma solução diluída de HCl a pH 2. O sólido obtido foi filtrado, dissolvido numa pequena quantidade de diclorometano, e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando a mistura éter de petróleo / diclorometano (1:1) como eluente. Após evaporação do solvente o resíduo foi recristalizado em etanol.

(*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (136a)

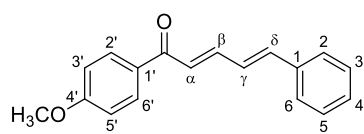
Seguindo o procedimento geral, a reação da acetofenona (5,0 mL, 42,9 mmol) com cinamaldeído (6,9 mL, 55,1 mmol) deu origem a **136a** na forma de um sólido amarelo com 72% de rendimento.



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,01\text{--}7,04$ (2H, m, H- γ,δ); 7,10 (1H, d, J 14,9 Hz, H- α); 7,31–7,40 (3H, m, H-3,4,5); 7,48–7,52 (4H, m, H-2,6,3',5'); 7,55–7,64 (2H, m, H- β , H-4'); 7,98 (2H, dd, J 8,2 Hz e J 1,4 Hz, H-2',6') ppm.

(*E,E*)-4'-metoxicinamilidenoacetofenona (**136b**)

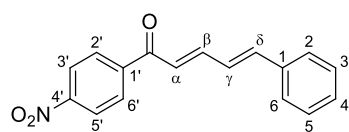
Seguindo o procedimento geral, a reação da 4-metoxiacetofenona (3,25 g, 21,4 mmol) com cinamaldeído (3,3 mL, 25,7 mmol) deu origem a **136b** na forma de um sólido laranja com 65% de rendimento.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,88$ (3H, s, 4'- OCH_3); 6,97 (2H, d, J 8,9 Hz, H-3',5'); 6,98–7,05 (2H, m, H- γ,δ); 7,11 (1H, d, J 15,1 Hz, H- α); 7,31–7,40 (3H, m, H-3,4,5); 7,50 (2H, dd, J 8,0 Hz e J 1,3 Hz, H-2,6); 7,56–7,64 (1H, m, H- β); 8,00 (2H, d, J 8,9 Hz, H-2',6') ppm.

Procedimento para síntese de (*E,E*)-4'-nitrocinnamylidenoacetofenona (**136c**)

A uma solução de 4'-nitro-acetofenona (4,33 g, 25,7 mmol) em THF seco (100 mL) adicionou-se hidreto de sódio (1,36 g; 56,5 mmol) e deixou-se arrefecer até à temperatura ambiente. Seguidamente adicionou-se uma solução de cinamaldeído (3,9 mL, 30,8 mmol) em THF seco (80 mL). Deixou-se a mistura reacional sob atmosfera de azoto, com agitação constante durante 12 horas. Após este período, verteu-se a mistura sobre uma mistura de água (150 mL) e gelo (100 g), e acidificou-se com uma solução diluída de HCl até pH 2. O sólido obtido foi filtrado, dissolvido em diclorometano e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando a mistura éter de petróleo/diclorometano (1:1) como eluente. Após evaporação do solvente o resíduo foi recristalizado em etanol. O composto **136c** foi obtido como um sólido amarelo com 48% de rendimento.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,00\text{--}7,12$ (3H, m, H- α,γ,δ); 7,35–7,43 (3H, m, H-3,4,5); 7,52 (2H, dd, J 7,9 Hz e J 1,6 Hz, H-2,6); 7,65 (1H, ddd, J 14,9 Hz, J 8,5 Hz e J 1,9 Hz, H- β); 8,10 (2H, d, J 8,9 Hz, H-2',6'); 8,34 (2H, d, J 8,9 Hz, H-3',5') ppm.

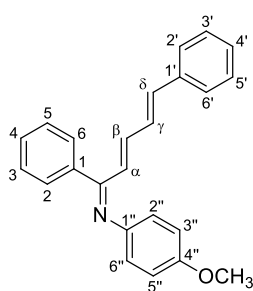
4.3. Síntese de iminas

4.3.1. Procedimento geral para síntese de ceto-iminas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturadas

A uma solução de *p*-anisidina (94,8 mg, 0,77 mmol) em tolueno seco (0,5 mL), arrefecida a 0 °C, adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de TiCl_4 (0,017 mmol). A mistura resultante foi mantida sob atmosfera de azoto em agitação vigorosa por um período de 15 minutos após o qual se adicionou, gota-a-gota, uma solução de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (40 mg, 0,17 mmol) em tolueno seco (0,5 mL). A mistura reacional foi mantida sob atmosfera de azoto em agitação durante 4 horas à temperatura ambiente. Seguidamente terminou-se a reação fazendo precipitar os sais de titânio formados em acetato de etilo. Filtrou-se com algodão e concentrou-se no evaporador rotativo, obtendo-se um resíduo sob a forma de um óleo de cor amarelo escuro. Procedeu-se à separação do composto resultante da reação por coluna cromatográfica em alumina neutra, usando como eluente tolueno. Após evaporação do solvente o composto **143** foi obtido como um óleo amarelo com um rendimento de 79%.

(*E,E*)-1,5-difenil-*N*-(4-metoxifenil)-penta-2,4-dien-1-imina (**143**)

(*m*: produto minoritário; *M*: produto maioritário)



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 3,72 (3H, s, OCH_3 *m*); 3,85 (3H, s, OCH_3 *M*); 6,52 (1H, dd, J 15,2 Hz e J 0,61 Hz, H- α); 6,60–6,68 (4H, m, H-2'',3'',5'',6'' *m*); 6,67 (1H, d, J 15,3 Hz, H- δ); 6,73 (1H, dd, J 15,2 Hz e J 10,3 Hz, H- β); 6,84 (1H, dd, J 15,3 Hz e J 10,3 Hz, H- γ); 6,93 (4H, s, H-2'',3'',5'',6'' *M*); 7,28–7,35 (3H, m, H-3',4',5'); 7,36–7,42 (2H, m, H-2',6'); 7,46–7,49 (3H, m, H-3,4,5); 7,66–7,69 (2H, m, H-2,6) ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 55,2 (OCH_3 *m*); 55,4 (OCH_3 *M*); 113,5 (C-3'',5'' *m*); 114,1 (C-3'',5'' *M*); 122,2 (C-2'',6'' *M*); 122,9 (C-2'',6'' *m*); 125,4 (C- α); 126,8 (C-2',6'); 128,0 (C- γ *M*); 128,2 (C- γ *m*); 128,3 (C-3,5); 128,6 (C-4'); 128,7 (C-3',5'); 129,2 (C-2,6); 129,6 (C-4); 136,3 (C-1' *M*); 136,5 (C-1' *m*); 137,3 (C- δ *m*); 137,6 (C- δ *M*); 139,6 (C-1); 141,7 (C- β *M*); 141,9 (C- β *m*); 144,3 (C-1'' *M*); 144,8 (C-1'' *m*); 156,0 (C-4'' *m*); 156,4 (C-4'' *M*); 167,4 (C=N *M*); 168,2 (C=N *m*) ppm.

4.4. Síntese de 1,2-di-hidropiridinas

4.4.1. Procedimento geral para síntese de 1,2-di-hidropiridinas via método de aquecimento clássico

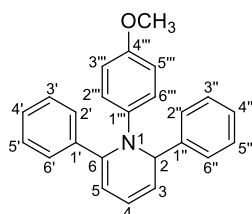
A uma solução de *p*-anisidina (94,8 mg, 0,77 mmol) em tolueno seco (0,5 mL), arrefecida a 0 °C, adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de TiCl₄ (0,017 mmol). A mistura resultante foi mantida sob atmosfera de azoto em agitação vigorosa por um período de 15 minutos após o qual se adicionou, gota-a-gota, uma solução de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (40 mg, 0,17 mmol) em tolueno seco (0,5 mL). A mistura reacional foi mantida sob atmosfera de azoto em agitação durante 10 minutos à temperatura de 30 °C seguida de 24 horas à temperatura de 50 °C. Seguidamente fez-se precipitar os sais de titânio formados em acetato de etilo, filtrou-se e concentrou-se no evaporador rotativo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de alumina neutra, usando como eluente tolueno, dando origem à 1,2-di-hidropiridina **153** como um óleo amarelo com um rendimento de 32%.

4.4.2. Procedimento geral para síntese de 1,2-di-hidropiridinas via radiação com micro-ondas (MW)

A uma solução de *p*-anisidina (94,8 mg, 0,77 mmol) em tolueno seco (0,5 mL) na presença de peneiros moleculares 4Å (750 mg), arrefecida a 0 °C adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de TiCl₄ (0,017 mmol). A mistura resultante foi mantida em agitação vigorosa por um período de 15 minutos após o qual se adicionou, gota-a-gota, uma solução de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (40 mg, 0,17 mmol) em tolueno seco (0,5 mL). A mistura reacional foi então irradiada, em tubo selado, com micro-ondas com uma potência de 600W e por um intervalo de tempo de 20 minutos. Seguidamente terminou-se a reação fazendo precipitar os sais de titânio formados em acetato de etilo. Filtrou-se com algodão e concentrou-se no evaporador rotativo, obtendo-se um resíduo sob a forma de um óleo de cor acastanhada. Procedeu-se à separação do composto resultante da reação por coluna cromatográfica em alumina neutra, usando como eluente

tolueno, dando origem à 1,2-di-hidropiridina **153** como um óleo amarelo com um rendimento de 45%.

2,6-difenil-1-(4-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridina **153**



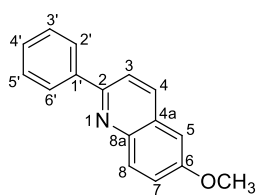
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 3,71 (3H, s, OCH_3), 5,40 (1H, d, J = 6,4 Hz, H-2), 5,71 (1H, ddd, J = 8,9; 6,4; 0,7 Hz, H-3), 5,93 (1H, dd, J = 5,6; 0,7 Hz, H-5), 6,28 (1H, ddd, J = 9,0; 5,6; 0,7 Hz, H-4), 6,65–6,70 (2H, m, H-3''', 5'''), 6,90–6,95 (2H, m, H-2''', 6'''), 7,17–7,42 (6H, m, H-3', 4', 5', 3'', 4'', 5''),

7,47–7,51 (2H, m, H-2', 6'), 7,60–7,64 (2H, m, H-2'', 6'') ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 55,3 (OCH_3), 64,5 (C-2), 108,2 (C-5), 113,7 (C-3''', 5'''), 117,9 (C-3), 122,7 (C-4), 123,8 (C-2''', 6'''), 125,7 (C-2'', 6''), 127,3 (C-2', 6'), 128,2 (C-4'), 128,5 (C-4''), 137,8 (C-1'), 141,3 (C-6), 141,78 (C-1'''), 144,6 (C-1''), 155,1 (C-4''') ppm.

4.5. Síntese de 2-fenil-6-metoxiquinolina

A uma solução de *p*-anisidina (94,8 mg, 0,77 mmol) em tolueno seco (0,5 mL), arrefecida a 0 °C, adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de TiCl_4 (0,017 mmol). A mistura resultante foi mantida sob atmosfera de azoto em agitação vigorosa por um período de 15 minutos após o qual se adicionou, gota-a-gota, uma solução de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (40 mg, 0,17 mmol) em tolueno seco (0,5 mL). A mistura reacional foi mantida sob atmosfera de azoto em agitação durante 24 horas à temperatura ambiente, seguida de 24 horas a refluxo (110 °C). Seguidamente terminou-se a reação fazendo precipitar os sais de titânio formados em acetato de etilo. Filtrou-se com algodão e concentrou-se no evaporador rotativo, obtendo-se um resíduo sob a forma de um óleo de cor castanha. O resíduo resultante foi purificado por TLC preparativa, dando origem ao derivado de quinolina correspondente. O composto **151** foi obtido na forma de um sólido branco com um rendimento de 17%.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 3,96 (3H, s, 6- OCH_3); 7,10 (1H, d, J 2,8 Hz, H-5); 7,39 (1H, dd, J 9,2 Hz e J 2,8 Hz, H-7); 7,45 (1H, dt, J 5,2 Hz e J 2,1 Hz, H-4'); 7,48–7,55 (2H, m, H-3',5'); 7,84 (1H, d, J 8,6 Hz, H-3); 8,07 (1H, d, J 9,2 Hz, H-8);

8,10–8,16 (3H, m, H-4,2',6') ppm.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 55,6 (OCH_3); 105,0 (C-5); 119,3 (C-3); 122,3 (C-7); 127,3 (C-2',6'); 128,1 (C-4a); 128,8 (C-3',5'); 128,9 (C-4'); 131,2 (C-8); 135,5 (C-4); 138,6 (C-1'); 144,0 (C-8a); 155,1 (C-2); 156, 8 (C-6) ppm.

p.f.: 126,9–127,1 $^\circ\text{C}$.

5. Referências

1. Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1-82.
2. Lavilla, R. Recent Developments in the Chemistry of Dihydropyridines. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, (9), 1141-1156.
3. Clayden, J. *Organic Chemistry*. University Press: Oxford, 2001, 1381-1384.
4. Lehninger, A. L.; Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 4th ed.; W.H. Freeman: New York, 2005, 512-514.
5. Eisner, U.; Kuthan, J. Chemistry of Dihydropyridines. *Chem. Rev.* **1972**, 72 (1), 1-42.
6. (a) Kappe, C. O. Biologically Active Dihydropyrimidones of the Biginelli-type - A Literature Survey. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35 (12), 1043-1052; (b) Hilgeroth, A. Dimeric 4-Aryl-1,4-Dihydropyridines: Development of a Third Class of Nonpeptidic HIV-1 Protease Inhibitors. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2002**, 2 (3), 235-245.
7. Edraki, N.; Mehdipour, A. R.; Khoshneviszadeh, M.; Miri, R. Dihydropyridines: Evaluation of Their Current and Future Pharmacological Applications. *Drug Discov. Today* **2009**, 14 (21-22), 1058-1066.
8. (a) Ioan, P.; Carosati, E.; Micucci, M.; Cruciani, G.; Broccatelli, F.; Zhorov, B. S.; Chiarini, A.; Budriesi, R. 1,4-Dihydropyridine Scaffold in Medicinal Chemistry, The Story So Far And Perspectives (Part 1): Action in Ion Channels and GPCRs. *Curr. Med. Chem.* **2011**, 18 (32), 4901-4922; (b) Carosati, E.; Ioan, P.; Micucci, M.; Broccatelli, F.; Cruciani, G.; Zhorov, B. S.; Chiarini, A.; Budriesi, R. 1,4-Dihydropyridine Scaffold in Medicinal Chemistry, The Story So Far And Perspectives (Part 2): Action in Other Targets and Antitargets. *Curr. Med. Chem.* **2012**, 19 (25), 4306-4323.
9. Faruk Khan, M. O.; Levi, M. S.; Clark, C. R.; Ablordeppey, S. Y.; Law, S.-J.; Wilson, N. H.; Borne, R. F. Isoquinuclidines: A Review of Chemical and Pharmacological Properties. In *Stud. Nat. Prod. Chem.*, Atta-ur, R., Ed. Elsevier: 2008; Vol. 34, 753-787.
10. (a) Sundberg, R. J.; Hamilton, G.; Trindle, C. Synthesis and Diels-Alder Reactions of *N*-Carbalkoxydihydropyridines - Substituent Effects on the Regiochemistry of Reduction of *N*-Carbalkoxypyridinium Ions. *J. Org. Chem.* **1986**, 51 (19), 3672-

- 3679; (b) Bennasar, M. L.; Roca, T.; Monerri, M.; Juan, C.; Bosch, J. Synthesis of 4-Functionalized Aryl-3,5-diacyl-1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron* **2002**, *58* (40), 8099-8106.
11. Hirama, M.; Kato, Y.; Seki, C.; Nakano, H.; Takeshita, M.; Oshikiri, N.; Iyoda, M.; Matsuyama, H. An Efficient Synthesis of Chiral Isoquinuclidines by Diels-Alder Reaction using Lewis Acid Catalyst. *Tetrahedron* **2010**, *66* (38), 7618-7624.
12. Yavari, I.; Bayat, M. J.; Sirouspour, M.; Sour, S. One-Pot Synthesis of Highly Functionalized 1,2-Dihydropyridines from Primary Alkylamines, Alkyl Isocyanides, and Acetylenic Esters. *Tetrahedron* **2010**, *66* (40), 7995-7999.
13. Takenaka, N.; Huang, Y.; Rawal, V. H. The First Catalytic Enantioselective Diels-Alder Reactions of 1,2-Dihydropyridine: Efficient Syntheses of Optically Active 2-Azabicyclo[2.2.2]Octanes with Chiral BINAM Derived Cr(III) Salen Complexes. *Tetrahedron* **2002**, *58* (41), 8299-8305.
14. Suttibut, C.; Kohari, Y.; Igarashi, K.; Nakano, H.; Hirma, M.; Seki, C.; Matsuyama, H.; Uwai, K.; Takano, N.; Okuyama, Y.; Osone, K.; Takeshita, M.; Kwon, E. A Highly Enantioselective Diels-Alder Reaction of 1,2-Dihydropyridine using a Simple β -Amino Alcohol Organocatalyst for a Practical Synthetic Methodology of Oseltamivir Intermediate. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (37), 4745-4748.
15. Maia, A. A.; Freitas-Gil, R. P.; Gil, L. F.; Marazano, C. Simple and Convenient Synthesis of Iboga-Functionalized Isoquinuclidines. *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1* (2), 168-170.
16. Matsumura, Y.; Nakamura, Y.; Maki, T.; Onomura, O. New Enantiomerically Pure 1,2-Dihydropyridine and Its use for Construction of Optically Active 2-Azabicyclo[2.2.2]Octane. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (40), 7685-7689.
17. (a) Nakano, H.; Tsugawa, N.; Fujita, R. The Highly Enantioselective Diels-Alder Reaction of 1,2-Dihydropyridine Using Chiral Cationic Palladium-Phosphinoxazolidine Catalyst for the Synthesis of Chiral Isoquinuclidines. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (34), 5677-5681; (b) Nakano, H.; Tsugawa, N.; Takahashi, K.; Okuyama, Y.; Fujita, R. An Efficient Synthetic Methodology of Chiral Isoquinuclidines by the Enantioselective Diels-Alder Reaction of 1,2-Dihydropyridines Using Chiral Cationic Palladium-Phosphinoxazolidine Catalyst. *Tetrahedron* **2006**, *62* (47), 10879-10887; (c) Nakano, H.; Osone, K.; Takeshita, M.; Kwon, E.; Seki, C.; Matsuyama, H.; Takano, N.; Kohari, Y. A Novel Chiral

- Oxazolidine Organocatalyst for the Synthesis of an Oseltamivir Intermediate using a Highly Enantioselective Diels-Alder Reaction of 1,2-Dihydropyridine. *Chem. Commun.* **2010**, 46 (26), 4827-4829.
18. Stout, D. M.; Meyers, A. I. Recent Advances in the Chemistry of Dihydropyridines. *Chem. Rev.* **1982**, 82 (2), 223-243.
19. Shen, L.; Cao, S.; Wu, J. J.; Zhang, J.; Li, H.; Liu, N. J.; Qian, X. H. A Revisit to the Hantzsch Reaction: Unexpected Products Beyond 1,4-Dihydropyridines. *Green Chem.* **2009**, 11 (9), 1414-1420.
20. Koike, T.; Shinohara, Y.; Tanabe, M.; Takeuchi, N.; Tobinaga, S. A New and Efficient Synthesis of 2-Methyl-3-Nitro-1,2-Dihydropyridines by Heterocyclic Annulation Reactions of *sec*-Nitrodienamines with Acetaldehyde. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47 (9), 1246-1248.
21. Koike, T.; Shinohara, Y.; Ishibashi, N.; Takeuchi, N.; Tobinaga, S. Synthesis of 2-Substituted 3-Nitro-1,2-Dihydropyridines by Heterocyclic Annulation Reactions of a *sec*-Nitrodienamine with Aldehyde Compounds. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48 (3), 436-439.
22. Monguchi, D.; Majumdar, S.; Kawabata, T. Synthesis of Chiral 1,2-Dihydropyridines and 2,3,4-Trisubstituted Pyridines from α -Amino Acids. *Heterocycles* **2006**, 68 (12), 2571-2578.
23. Fowler, F. W. Synthesis of 1,2-Dihydropyridines and 1,4-Dihydropyridines. *J. Org. Chem.* **1972**, 37 (9), 1321-1323.
24. Booker, E.; Eisner, U. Reduction of 3,5-Disubstituted Pyridines to Dihydropyridines. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, (10), 929-931.
25. Knaus, E. E.; Redda, K. Sodium-Borohydride Reduction of *N*-Sulfonylpyridinium Salts - Synthesis of *N*-Sulfonyl-1,4-Dihydropyridines and *N*-Sulfonyl-1,2-Dihydropyridines. *Can. J. Chem.* **1977**, 55 (10), 1788-1791.
26. Kutney, J. P.; Badger, R. A.; Cullen, W. R.; Greenhouse, R.; Noda, M.; Ridaurasanz, V. E.; So, Y. H.; Zanarotti, A.; Worth, B. R. Dihydropyridines in Synthesis and Biosynthesis. Stable Tricarbonylchromium(O) Complexes. *Can. J. Chem.* **1979**, 57 (3), 300-303.
27. Donohoe, T. J.; McRiner, A. J.; Helliwell, M.; Sheldrake, P. Use of Dissolving Metals in the Partial Reduction of Pyridines: Formation of 2-Alkyl-1,2-Dihydropyridines. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, (12), 1435-1445.

28. (a) Giam, C. S.; Knaus, E. E. Synthesis of *N*-Substituted-2-Phenyl-1,2-Dihydropyridines. *Tetrahedron Lett.* **1971**, (52), 4961; (b) Francis, R. F.; Davis, W.; Wisener, J. T. Reaction Intermediates in Alkylation of Pyridine with *tert*-Butyllithium. *J. Org. Chem.* **1974**, 39 (1), 59-62; (c) Thiessen, L. M.; Lepoivre, J. A.; Alderwei.Fc Nucleophilic-Substitution in Glycerol Derivatives. Preparation of 1,2,4-Tri-Alkyl or Aryl Substituted 1,2-Dihydropyridines by Grignard-Reagents. *Tetrahedron Lett.* **1974**, (1), 59-62; (d) Comins, D. L.; Hong, H.; Salvador, J. M. An Efficient Asymmetric-Synthesis of 1-Acyl-2-Alkyl-1,2-Dihydropyridines. *J. Org. Chem.* **1991**, 56 (26), 7197-7199; (e) Shono, T.; Matsumura, Y.; Onomura, O.; Yamada, Y. A New Method for Regioselective Synthesis of 2-Substituted 1-(Methoxycarbonyl)-1,2-Dihydropyridines. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28 (35), 4073-4074; (f) Bennasar, M. L.; Juan, C.; Bosch, J. Addition of Organocopper Reagents to *N*-Alkylpyridinium Salts. A Flexible Access to Polysubstituted Dihydropyridines. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42 (4), 585-588; (g) Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. Practical and Highly Regio- and Stereoselective Synthesis of 2-Substituted Dihydropyridines and Piperidines: Application to the Synthesis of (-)-Coniine. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (47), 11829-11830; (h) Lee, K. Y.; Lee, M. J.; Kim, J. N. Efficient Introduction of Aryl Acetylenes to Quinolinium and Pyridinium Salts: Synthesis of 1-Acyl-1,2-Dihydroquinolines and 1-Acyl-1,2-Dihydropyridines. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, 26 (4), 665-667; (i) Black, D. A.; Beveridge, R. E.; Arndtsen, B. A. Copper-Catalyzed Coupling of Pyridines and Quinolines with Alkynes: A One-Step, Asymmetric Route to Functionalized Heterocycles. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (5), 1906-1910; (j) Loh, T. P.; Lye, P. L.; Wang, R. B.; Sim, K. Y. A Highly Regioselective Indium-Mediated Allylation of Pyridine Derivatives: Synthesis of (\pm)-Dihydropinidine from Pyridine. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41 (40), 7779-7783; (k) Oshima, K.; Ohmura, T.; Suginome, M. Palladium-Catalyzed Regioselective Silaboration of Pyridines Leading to the Synthesis of Silylated Dihydropyridines. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133 (19), 7324-7327; (l) Nadeau, C.; Aly, S.; Belyk, K. Rhodium-Catalyzed Enantioselective Addition of Boronic Acids to *N*-Benzylnicotinate Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133 (9), 2878-2880.
29. Lemire, A.; Grenon, M.; Pourashraf, M.; Charette, A. B. Nucleophilic Addition to 3-Substituted Pyridinium Salts: Expedient Syntheses of (-)-L-733,061 and (-)-CP-99,994. *Org. Lett.* **2004**, 6 (20), 3517-3520.

30. Knopf, T. F.; Aschwanden, P.; Ichikawa, T.; Watanabe, T.; Carreira, E. M. Readily Available Biaryl P,N Ligands for Asymmetric Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (44), 5971-5973.
31. (a) Delera, A. R.; Reischl, W.; Okamura, W. H. On the Thermal-Behavior of Schiff-Bases of Retinal and Its Analogs - 1,2-Dihydropyridine Formation Via 6- π -Electron Electrocyclization of 13-*cis* Isomers. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (11), 4051-4063; (b) Maynard, D. F.; Okamura, W. H. 6- π -Electrocyclization of 1-Azatrienes to 1,2-Dihydropyridines. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (6), 1763-1771; (c) Tanaka, K.; Mori, H.; Yamamoto, M.; Katsumura, S. Significant Acceleration of 6 π -Azaelectrocyclization Resulting from a Remarkable Substituent Effect and Formal Synthesis of the Ocular Age Pigment A2-E by a New Method for Substituted Pyridine Synthesis. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (9), 3099-3110; (d) Tanaka, K.; Katsumura, S. Highly Stereoselective Asymmetric 6 π -Azaelectrocyclization utilizing the Novel 7-Alkyl Substituted *cis*-1-Amino-2-Indanols: Formal Synthesis of 20-Epiuleine. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (33), 9660-9661; (e) Tanaka, K.; Kobayashi, T.; Mori, H.; Katsumura, S. Development of Highly Stereoselective Asymmetric 6 π -Azaelectrocyclization of Conformationally Flexible Linear 1-Azatrienes. From Determination of Multifunctional Chiral Amines, 7-Alkyl *cis*-1-Amino-2-Indanols, to Application as a New Synthetic Strategy: Formal Synthesis of 20-Epiuleine. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (18), 5906-5925; (f) Sydorenko, N.; Hsung, R. P.; Vera, E. L. Torquoselective 6 π -Electron Electrocyclic Ring Closure of 1-Azatrienes Containing Acyclic Chirality at the C-Terminus. *Org. Lett.* **2006**, *8* (12), 2611-2614.
32. (a) Palacios, F.; Herran, E.; Rubiales, G. Reaction of *N*-Vinyllic Phosphazenes Derived from β -Amino Acids with Aldehydes. Azadiene-Mediated Synthesis of Dihydropyridines, Pyridines, and Polycyclic Nitrogen Derivatives. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (17), 6239-6246; (b) Palacios, F.; Alonso, C.; Rubiales, G.; Ezpeleta, J. M. Cycloaddition Reactions of Neutral 2-Azadienes with Enamines - Regiospecific Synthesis of Highly Substituted Dihydropyridines and Pyridines. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, (11), 2115-2122.
33. Colby, D. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. Synthesis of Dihydropyridines and Pyridines from Imines and Alkynes via C-H Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (11), 3645-3651.

34. Liu, H. M.; Zhang, Q. M.; Wang, L. M.; Tong, X. F. PPh₃-Catalyzed [2+2+2] and [4+2] Annulations: Synthesis of Highly Substituted 1,2-Dihydropyridines (DHPs). *Chem. Commun.* **2010**, 46 (2), 312-314.
35. Ogoshi, S.; Ikeda, H.; Kurosawa, H. Formation of an Aza-Nickelacycle by Reaction of an Imine and an Alkyne with Nickel(0): Oxidative Cyclization, Insertion, and Reductive Elimination. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46 (26), 4930-4932.
36. (a) Harschneck, T.; Kirsch, S. F. One-Pot Synthesis of 1,2-Dihydropyridines: Expanding the Diverse Reactivity of Propargyl Vinyl Ethers. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (7), 2145-2156; (b) Tejedor, D.; Mendez-Abt, G.; Garcia-Tellado, F. A Convenient Domino Access to Substituted Alkyl 1,2-Dihydropyridine-3-Carboxylates from Propargyl Enol Ethers and Primary Amines. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16 (2), 428-431; (c) Wei, H.; Wang, Y.; Yue, B.; Xu, P. F. Synthesis of Substituted 1,2-Dihydropyridines from Propargyl Vinyl Ethers and Allenic Vinyl Ethers by Gold-Catalyzed Claisen Rearrangement and 6 π -Aza-Electrocyclization. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352 (14-15), 2450-2454.
37. Binder, J. T.; Kirsch, S. F. Synthesis of Highly Substituted Pyrroles via a Multimetal-Catalyzed Rearrangement-Condensation-Cyclization Domino Approach. *Org. Lett.* **2006**, 8 (10), 2151-2153.
38. Motamed, M.; Bunnelle, E. M.; Singaram, S. W.; Sarpong, R. Pt(II)-Catalyzed Synthesis of 1,2-Dihydropyridines from Aziridinyl Propargylic Esters. *Org. Lett.* **2007**, 9 (11), 2167-2170.
39. Bonfiglio, J. N.; Hasan, I.; Piwinski, J. J.; Weinstein, B.; Fowler, F. W. Synthesis of N-Substituted 1,2-Dihydropyridines. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98 (8), 2344-2345.
40. Wan, J. P.; Gan, S. F.; Sun, G. L.; Pan, Y. J. Novel Regioselectivity: Three-Component Cascade Synthesis of Unsymmetrical 1,4- and 1,2-Dihydropyridines. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (7), 2862-2865.
41. (a) Dalko, P. I. *Enantioselective Organocatalysis : Reactions and Experimental Procedures*. Wiley-VCH: Weinheim, 2007; (b) List, B.; Arseniyadis, S. *Asymmetric Organocatalysis*. Springer: Berlin, 2010.
42. Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*. Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
43. (a) Polshettiwar, V.; Len, C.; Fihri, A. Silica-Supported Palladium: Sustainable Catalysts for Cross-Coupling Reactions. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253 (21-22),

- 2599-2626; (b) Kann, N. Recent Applications of Polymer Supported Organometallic Catalysts in Organic Synthesis. *Molecules* **2010**, *15* (9), 6306-6331.
44. (a) Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Elguero, J. Oxidation of 4-Alkyl-2'-Hydroxy-2-Cinnamylideneacetophenones with Thallium(III) Trinitrate: A New Synthesis of (*E*)-3-Styrylchromones. *Liebigs Ann. Recl.* **1997**, (10), 2065-2068; (b) Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Tavares, H. R.; Cavaleiro, J. A. S.; Jimeno, M. L.; Elguero, J. Novel (*E*)- and (*Z*)-2-Styrylchromones from (*E,E*)-2'-Hydroxycinnamylideneacetophenones - Xanthenes from Daylight Photooxidative Cyclization of (*E*)-2-Styrylchromones. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, (9), 2031-2038; (c) Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Levai, A.; Cavaleiro, J. A. S.; Patonay, T.; Elguero, J. Synthesis of 3-Benzoyl-4-Styryl-2-Pyrazolines and Their Oxidation to the Corresponding Pyrazoles. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, (14), 2593-2599; (d) Levai, A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Patonay, T.; Silva, V. L. M. Dimethyldioxirane Oxidation of (*E,E*)-Cinnamylideneacetophenones. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, (17), 3213-3219; (e) Levai, A.; Patonay, T.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S. Synthesis of 3-Aryl-5-Styryl-2-Pyrazolines by the Reaction of (*E,E*)-Cinnamylideneacetophenones with Hydrazines and Their Oxidation into Pyrazoles. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39* (4), 751-758; (f) Santos, C. M. M.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Levai, A.; Patonay, T. Epoxidation of (*E,E*)-Cinnamylideneacetophenones with Hydrogen Peroxide and Iodosylbenzene with Salen-Mn-III as the Catalyst. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, (17), 2877-2887; (g) Resende, D. I. S. P.; Oliva, C. G.; Silva, A. M. S.; Paz, F. A. A.; Cavaleiro, J. A. S. Domino Multicomponent Michael-Michael-Aldol Reactions under Phase-Transfer Catalysis: Diastereoselective Synthesis of Pentasubstituted Cyclohexanes. *Synlett* **2010**, (1), 115-118; (h) Oliva, C. G.; Silva, A. M. S.; Resende, D. I. S. P.; Paz, F. A. A.; Cavaleiro, J. A. S. Highly Enantioselective 1,4-Michael Additions of Nucleophiles to Unsaturated Aryl Ketones with Organocatalysis by Bifunctional Cinchona Alkaloids. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, (18), 3449-3458.
45. (a) Varma, R. S.; Dahiya, R.; Kumar, S. Clay Catalyzed Synthesis of Imines and Enamines under Solvent-Free Conditions using Microwave Irradiation. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (12), 2039-2042; (b) Chakraborti, A. K.; Bhagat, S.; Rudrawar, S. Magnesium Perchlorate as an Efficient Catalyst for the Synthesis of Imines and Phenylhydrazones. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (41), 7641-7644; (c) Thienthong, N.;

- Bergman, Y. E.; Perlmutter, P. Simplified Ketimine Preparation. *Synth. Commun.* **2009**, *39* (15), 2683-2693.
46. Schiff, H. *Annals* **1864**, *131*, 118.
47. Niwa, T.; Suehiro, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. Carbon-Carbon Bond Formations at the Benzylic Positions of *N*-Benzylxanthone Imines and *N*-Benzyl-di-1-naphthyl Ketone Imine. *Tetrahedron* **2009**, *65* (26), 5125-5131.
48. Carlson, R.; Larsson, U.; Hansson, L. Efficient Synthesis of Imines by a Modified Titanium Tetrachloride Procedure. *Acta Chem. Scand.* **1992**, *46* (12), 1211-1214.
49. Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Hayashi, T. Highly Selective 1,6-Addition of Aryl Boronic Acids to $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by an Iridium Complex. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (31), 5164-5166.
50. (a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. The First Practical Method for Asymmetric Epoxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (18), 5974-5976; (b) Sharpless, K. B. Searching for New Reactivity (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (12), 2024-2032.